

Université de Sherbrooke

La capsule externe et la cognition : Une étude High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI) IRM des faisceaux cholinergiques

Par
Geneviève Nolze Charron
Programme recherche en sciences de la santé

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)

Sherbrooke, Québec, Canada
Juillet 2019

Membres du jury d'évaluation
Christian Bocti, directeur de maîtrise, programme Recherche en sciences de la santé,
Neurologue, Professeur adjoint, Département de médecine, FMSS
Tamás Fülöp, directeur de maîtrise, programme Recherche en sciences de la santé,
Gériatre, Professeur titulaire, Département de médecine, FMSS
Guillaume Léonard, évaluateur interne, programme Recherche en sciences de la santé,
Professeur Agrégé, École de réadaptation, FMSS
Pierre-Marc Jodoin, évaluateur externe, Professeur Titulaire, Département informatique,
Faculté des Sciences

© Geneviève Nolze Charron, 2019

SOMMAIRE

La capsule externe et la cognition : Une étude High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI) IRM des faisceaux cholinergiques

Par

Geneviève Nolze Charron

Programmes de recherche en sciences de la santé

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en recherche en sciences de la santé, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Introduction : Les changements de la matière blanche dans les faisceaux cholinergiques contribuent à la dysfonction exécutive en contexte de vieillissement cognitif. Les objectifs de cette étude étaient de : 1) caractériser les faisceaux de la matière blanche de la capsule externe, plus précisément les faisceaux cholinergiques latéraux (LCT), ainsi que le faisceau longitudinal supérieur (SLF), en utilisant la tractographie HARDI; 2) évaluer l'association entre les mesures de diffusion obtenues dans ces faisceaux et la performance cognitive.

Méthodologie : Une analyse HARDI (High angular resolution diffusion imaging) de 34 participants âgés avec des résultats normaux au MMSE (Mini-Mental State Examination) a été faite, suivie de reconstruction par tractographie probabiliste contrainte anatomiquement robuste aux croisements de fibres et à l'effet de volume partiel. La capsule externe a été manuellement segmentée sur une image T1 moyenne avant d'être fusionnée à un atlas, permettant l'extraction des LCT (et SLF) présumés. Des mesures de diffusion et HARDI ont été obtenues. Tous les participants ont effectué une batterie neuropsychologique incluant le *Trail-Making-test-B*, le *Coding and Symbol search*, l'empan mnésique visuospatial et le Stroop.

Résultats : Les LCT présumés ont été isolés avec succès en utilisant la tractographie probabiliste HARDI. Des corrélations entre les mesures de diffusion dans les LCT et le temps de complétion du Stroop (diffusivités radiales 0,371 $p=0,03$ et médiales 0,348 $p=0,04$ du LCT gauche), le score au Symbol Search (densité de fibres apparente du LCT droit -0,362 $p=0,04$) et la partie motrice du Trail Making Test partie B (diffusivités axiale 0,432 $p=0,01$, radiale 0,412 $p=0,02$ et médiale 0,450 $p=0,01$ du LCT gauche) ont été observées. Des corrélations ont aussi été retrouvées entre les mesures de diffusion dans le SLF et les mêmes 3 tests. Ces résultats se sont négativés aux corrections de Bonferroni.

Discussion : HARDI, utilisé dans l'isolation de faisceaux clés en fonctions cognitives, et permettant une meilleure analyse du croisement de fibres, représente un outil novateur pour la compréhension du vieillissement cérébral. Malgré que les résultats de l'étude aient été négatifs après les corrections faites pour le nombre d'analyses, ceux-ci demeurent intéressants afin d'orienter de futures études de plus grande amplitude.

Mots clés : Faisceaux cholinergiques, faisceau longitudinal supérieur, tractographie, HARDI, cognition.

SUMMARY

The external capsule and cognition: A high angular resolution diffusion MRI study of cholinergic fibers.

By
Geneviève Nolze Charron
Clinical sciences Program

A thesis presented to the Faculty of Medicine and Health Sciences in partial fulfillment of the requirements of the degree of Master of Science in Clinical sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Introduction : White matter changes in the cholinergic tracts contribute to executive dysfunction in the context of cognitive aging. The objectives of this study were to: 1) Characterize white matter bundles from the external capsule, comprising presumed lateral cholinergic tracts (LCT), among others, and the superior longitudinal fasciculus (SLF), using HARDI tractography. 2) Evaluate the association between the obtained diffusion measures within these bundles and cognitive performance.

Methods : High angular resolution diffusion imaging (HARDI) of 34 elderly participants with normal MMSE (Mini-Mental State Examination) scores was done, followed by anatomically constrained probabilistic tractography reconstruction robust to crossing fibers and partial volume fraction. The external capsule was manually segmented on a mean T1 image then merged with an atlas, allowing extraction of the presumed lateral cholinergic bundles and SLF. Diffusion tensor and HARDI-based measures were obtained. All subjects underwent a detailed neuropsychological battery including the MMSE, MoCA or Montreal Cognitive Assessment, Trail-Making-test-B, Coding and Symbol search, visuospatial memory span from WMS-III and Stroop test.

Results : The presumed lateral cholinergic tracts were successfully isolated using probabilistic HARDI tractography. Correlations between diffusion measures in the LCT and the time of completion of Stroop (left LCT radial 0,371 $p=0,03$ and medial diffusivity 0,348 $p=0,04$), the Symbol Search score (right LCT apparent fiber density -0,362 $p=0,04$) and the motor part of TMT-B (left LCT axial 0,432 $p=0,01$, radial 0,412 $p=0,02$ and medial diffusivity 0,450 $p=0,01$) were observed. Correlations were also found between diffusion measures in the SLF and the same three tests. However, these results did not survive Bonferroni corrections.

Discussion : HARDI, with isolation of strategic white matter tracts for cognitive functions, represents a new tool to better understand the complex process of brain aging. Although the results of the study were negated by the corrections done for the number of analyses, the correlations found remain an interesting starting point for future studies.

Keywords : Cholinergic tract, superior longitudinal fasciculus, tractography, HARDI, cognition.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
Recension des écrits	3
La matière blanche et la cognition	3
L'acétylcholine, les faisceaux cholinergiques et la cognition	4
Imagerie du tenseur de diffusion (DTI), tractographie et HARDI	7
Tractographie et cognition dans une population âgée saine	11
HARDI et cognition	16
Tractographie et faisceaux cholinergiques	17
Tractographie, faisceaux cholinergiques et cognition	17
Objectifs de recherche	21
Méthodologie	22
Dispositif de recherche	22
Participants	22
Population cible	22
Population étudiée	22
Procédure d'échantillonnage et de recrutement	22
Critères d'inclusion	23
Critères d'exclusion	23
Taille d'échantillon	24
Procédure	24
Collecte de données	24
Acquisition des données d'imagerie	24
Traitement de données DWI et tractographie	25
Isolation des faisceaux cholinergiques	26
Évaluation neuropsychologique	29
Variables indépendantes, dépendantes et instruments de mesure	30
Analyses statistiques	32
Considérations éthiques	32

Résultats	33
Données démographiques	33
Faisceaux cholinergiques et tests cognitifs	34
Discussion	38
Conclusion	45
Liste des références	47
Annexes	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Études comparant des paramètres de tractographie selon le statut APOE	15
Tableau 2	Variables indépendantes et leurs instruments de mesure	30
Tableau 3	Variables dépendantes et leurs instruments de mesure	31
Tableau 4	Caractéristiques des participants	33
Tableau 5	Résultats de tests neuropsychologiques	34
Tableau 6	Associations entre les mesures DTI et HARDI dans les faisceaux de matière blanche isolés et les résultats aux tests neuropsychologiques	36

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Les lésions de la matière blanche	4
Figure 2 Les faisceaux cholinergiques décrits en pathologie	6
Figure 3 Ellipsoïdes et tenseurs de diffusion pour la diffusion isotropique et anisotropique.....	9
Figure 4 Représentation de la diffusion isotropique (avec et sans restriction) et anisotropique.....	10
Figure 5 Régions d'intérêt (ROI) utilisés pour la tractographie des faisceaux cholinergiques médiaux et latéraux	19
Figure 6 Segmentation manuelle des capsules externes et de la matière blanche péri-insulaire à l'aide du logiciel MI-Brain.....	27
Figure 7 Faisceaux cholinergiques latéraux tractographiés chez un sujet.....	28
Figure 8 Faisceaux cholinergiques latéraux tractographiés composites.....	28
Figure 9 Faisceaux longitudinaux supérieurs tractographiés.....	29

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AD	Diffusivité axiale
APOE ε4	Apolipoprotéine E allèle E4
ARWMC	Age-Related White Matter Changes
BET	Brain Extraction Tool
CDRV	Centre de recherche sur le vieillissement
CHIPS	Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale
CIMS	Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke
DIPY	Diffusion Imaging in PYthon
DTI	Imagerie du tenseur de diffusion
FA	Anisotropie fractionnelle
FADOQ	Fédération de l'âge d'Or du Québec
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FSL	FMRIB Software Library
GMWMI	Gray matter/white matter interface
HARDI	High angular resolution diffusion imaging
IFOF	Faisceau fronto-occipital inférieur
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCT	Faisceaux cholinergiques latéraux
LMB	Lésions de la matière blanche
MD	Diffusivité moyenne
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
PFT	Particle Filter Tractography
RD	Diffusivité radiale
ROI	Régions d'intérêt
SAI	
SLF	Faisceaux longitudinaux supérieurs
TBSS	Tract-based Spatial Statistics
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne
TMT-A,B	Trail-Making-test-A, B
TNC	Troubles neurocognitifs
TSA	Tract specific analysis
VBA	Voxel-based analysis

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier mes directeurs de recherche, les Dr Christian Bocti et Tamàs Fülöp, ainsi que les membres du Programme de maîtrise en sciences cliniques, du Programme clinicien-chercheur et du Service de Neurologie de l'Université de Sherbrooke pour leur soutien dans cette démarche. Je tiens aussi à remercier de manière toute spéciale Stephen Cunnane et Maxime Descoteaux ainsi que toute leur équipe pour leur précieuse collaboration dans ce projet.

INTRODUCTION

Il existe depuis un certain nombre d'années un changement dans la démographie de la population, avec un net vieillissement de la population présent tant à l'échelle canadienne que mondiale (Statistiques Canada). Chez les personnes âgées, le déclin cognitif devient fréquent, la maladie d'Alzheimer et les troubles neurocognitifs (TNC) d'étiologie vasculaire en étant la cause la plus commune (Alzheimer Society of Canada, 2010; Barker *et. al.*, 2002). Avec ce vieillissement de la population, un enjeu d'importance naît donc, soit le besoin de mieux comprendre pour mieux prendre en charge et traiter ces pathologies qui viendront à être de plus en plus prévalentes avec les années, et ainsi entraîner des coûts financiers et en ressources qui en découlent.

Les lésions de la matière blanche peuvent être attribuables à des dommages microvasculaires souvent causés par des maladies fréquentes chez la population âgée comme l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et le diabète de type 2 (Longstreth *et. al.*, 1998). Celles-ci sont de plus en plus fréquentes, touchant jusqu'à 95% des gens âgés de plus de 60 ans (de Groot *et. al.*, 2000). Des changements de la matière blanche, incluant mais non restreintes à ces lésions, sont associés tant à la pathologie de la maladie d'Alzheimer (Brun et Englund, 1986) qu'à celle des troubles neurocognitifs d'étiologie vasculaire ou mixte (Iadecola, 2013). Il devient donc primordial de bien comprendre les liens entre les structures de la matière blanche et la cognition chez les gens âgés.

La capsule externe semble être une structure de la matière blanche centrale en cognition (Sun et al., 2014). Elle contient entre autres les faisceaux cholinergiques, attirant de plus en plus l'attention pour leur rôle dans le déclin cognitif. Ce projet de maîtrise a pour but de mieux comprendre *in vivo* les liens entre la capsule externe, et en particulier les faisceaux cholinergiques qui la traversent, et la cognition. L'approche choisie pour étudier ceux-ci repose sur une technologie de pointe, soit la tractographie en imagerie par résonnance magnétique (IRM) de diffusion et l'acquisition à haute résolution angulaire (High Angular

Resolution Diffusion Imaging, HARDI), permettant la reconstruction de faisceaux présumés *in vivo*.

RECENSION DES ÉCRITS

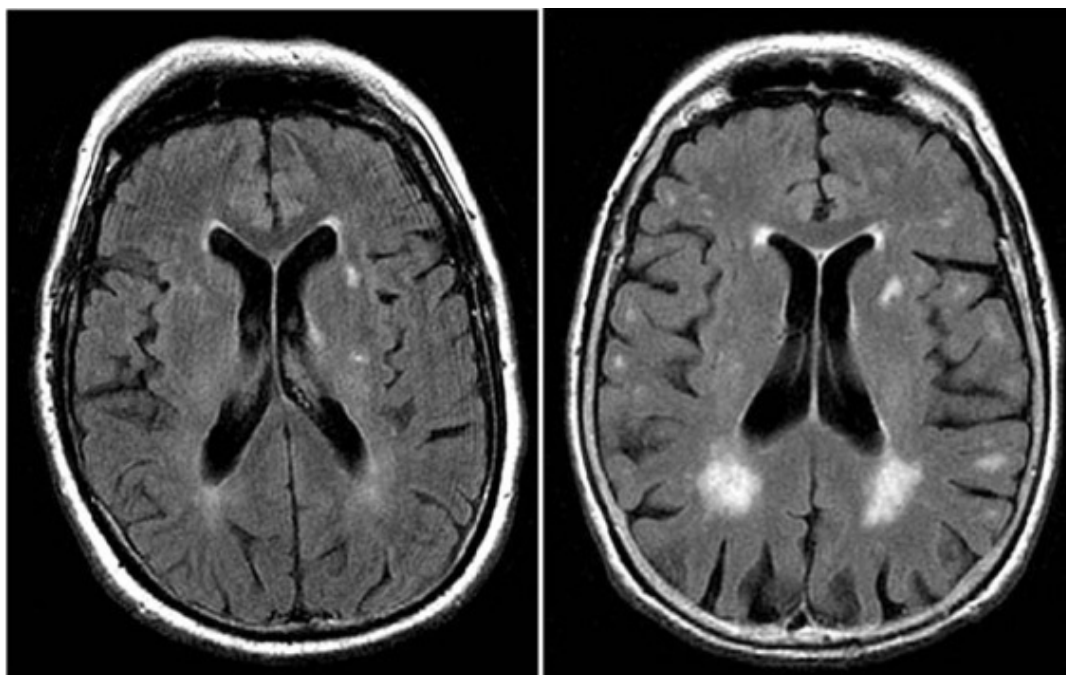
La matière blanche et la cognition

La matière blanche est composée de la partie myélinisée des neurones, lui conférant ainsi sa couleur lorsque visualisée en pathologie (Blumenfeld, 2010.) La gaine de myéline agit comme isolant permettant la transmission rapide d'influx nerveux (Blumenfeld, 2010.). Les neurones myélinisés s'organisent et se regroupent dans les parties profondes du cerveau en 3 types de faisceaux : d'association (connectant différentes des aires corticales d'un même hémisphère), commissuraux (connectant des aires corticales d'hémisphères opposés), et de projection (connectant des aires corticales à d'autres étages du système nerveux) (Blumenfeld, 2010.)

Tel que discuté précédemment, la matière blanche du cerveau peut être endommagée par de nombreux processus, mais peuvent plus spécifiquement être le reflet de dommages microvasculaires en lien avec des facteurs de risque vasculaires (Longstreth *et al.*, 1998). Ces dommages peuvent être visualisés à l'IRM sous forme de lésions de la matière blanche (LMB) (figure 1).

Figure 1

Les lésions de la matière blanche



Tiré de Debette S, Markus HS (2010) The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 341, c3666. Autorisation de reproduction obtenue de «The BMJ.»

Les LMB ont été tour-à-tour associées avec une baisse de la vitesse de traitement de l'information (Prins *et. al.*, 2005), de la mémoire à court terme (Libon *et. al.*, 2008), avec le déclin cognitif global (Inzitari *et. al.*, 2007; Boyle *et. al.*, 2016) la perte d'autonomie, et même le décès (Debette et Markus, 2010).

L'acétylcholine, les faisceaux cholinergiques et la cognition

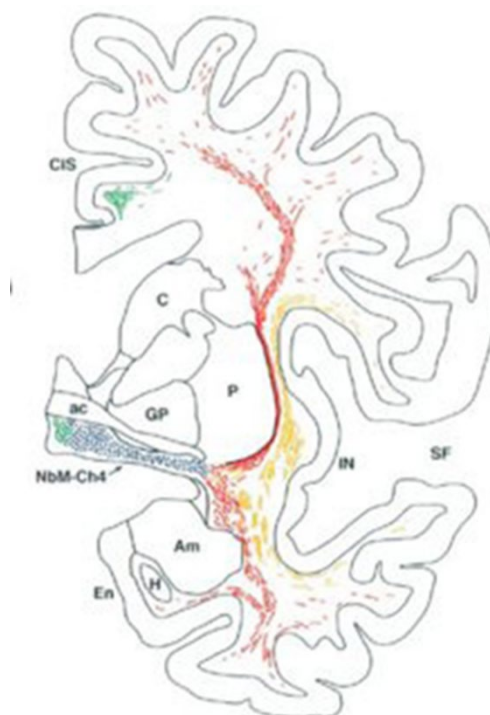
L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui semble avoir un rôle très important en cognition et en mémoire. En effet, des études pathologiques ont démontré une diminution des marqueurs cholinergiques corticaux chez les individus atteints de la maladie d'Alzheimer (McGeer *et. al.*, 1984). Certaines études rapportent aussi une perte des

neurones cholinergiques de la substance innominée (partie du prosencéphale basal composée entre autre du noyau basal de Meynert) dans cette même maladie (Cullen et Halliday, 1998; Geula *et. al.*, 2008). Enfin, il semble que les inhibiteurs de la cholinestérase (soit l'enzyme responsable de la dégradation de ce neurotransmetteur au niveau de la fente synaptique) sont pour l'instant la principale classe de molécules pouvant ralentir le déclin cognitif en maladie d'Alzheimer (Hampel *et. al.*, 2018).

Les faisceaux cholinergiques ont été décrits en pathologie et avec l'aide de l'immunohistochimie (Mesulam et Geula, 1988; Selden *et. al.*, 1998). Ceux-ci sont à départ du noyau basal de Meynert dans la substance innominée, et se divisent par la suite en 2 parties : les faisceaux cholinergiques médiaux et latéraux (Mesulam et Geula, 1988.) Les faisceaux cholinergiques médiaux bifurquent vers le cingulum; les faisceaux latéraux, quant à eux, passent par la capsule externe avant de s'engager dans la corona radiata et les centrum semi-ovales puis de se distribuer plus diffusément dans toutes les régions du cerveau (Mesulam et Geula, 1988; Selden *et. al.*, 1998; Figure 2).

Figure 2

Les faisceaux cholinergiques décrits en pathologie



Les faisceaux cholinergiques médiaux sont représentés en vert; les latéraux en rouge et jaune; et les neurones du noyau basal de Meynert en bleu, sur une représentation d'une section coronale du cerveau.

Tiré de Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TB, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain* 1998;121(12):2249-57. Autorisation de reproduction obtenue de «Brain editorial office.»

Des études post-mortem avec analyses pathologiques et immunohistochimiques ont démontré que les faisceaux cholinergiques peuvent être interrompus par des lésions de la matière blanche (Selden *et. al.*, 1998). Aussi, à l'aide d'une échelle semi-quantitative utilisant des repères anatomiques (Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale, ou CHIPS), les lésions de la matière blanche dans les faisceaux cholinergiques ont été quantifiées chez des participants atteints de troubles neurocognitifs majeurs, et le score

obtenu ainsi était plus fortement lié avec les fonctions cognitives que les résultats de scores de lésion de la matière blanche plus générales dans le cerveau (Bocti *et. al.*, 2005; Behl *et. al.*, 2007).

De plus, des stratégies *in vivo* pour l'étude des faisceaux cholinergiques ont été élaborées. En particulier, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique neurophysiologique permettant l'évaluation des caractéristiques excitatrices et inhibitrices du cortex moteur. En combinant la TMS du cortex moteur avec la stimulation de nerfs périphériques contralatéraux, certains circuits neuronaux sont recrutés. Un stimulus afférent peut modifier l'excitabilité du cortex moteur en inhibant le potentiel évoqué moteur, produisant des interactions inhibitrices. Cet effet porte le nom de *short-latency afferent inhibition* (SAI) (Nardone *et. al.*, 2011). La SAI chez des sujets sains semble sensible au blocage de récepteurs de l'acétylcholine muscariniques (Di Lazzaro *et. al.*, 2000) et à l'administration de médication cholinergique ou anticholinergique (Di Lazzaro *et. al.*, 2005; Fujiki *et. al.*, 2006).

Quelques études récentes ont démontré que la SAI était moins élevée chez des sujets avec maladie d'Alzheimer (Di Lazzaro *et. al.*, 2002; Nardone *et al.*, 2008) ou avec trisomie 21 et maladie d'Alzheimer (Nardone *et. al.*, 2006) par rapport à des contrôles sains. De plus, mais cette fois de manière plus inconsistante, la SAI semblait réaugmenter suite à l'administration d'un inhibiteur de la cholinestérase (Di Lazzaro *et. al.*, 2002 et 2005; Hwang *et. al.*, 2018). Ainsi, cette technique, avec l'avantage d'être non-invasive et relativement peu coûteuse, permettrait l'étude *in vivo* indirecte des faisceaux cholinergiques moteurs.

Imagerie du tenseur de diffusion (DTI), tractographie et HARDI

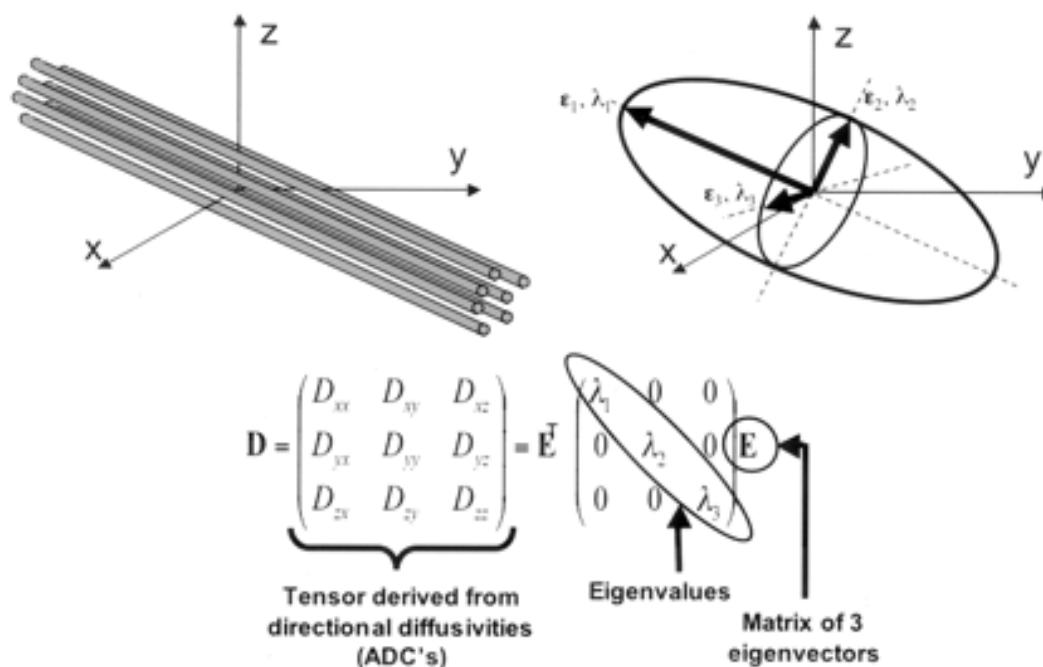
L'IRM de diffusion est une technologie permettant d'estimer les directions principales d'orientation des molécules d'eau (Basser *et. al.*, 1994). La direction de diffusion de ces molécules d'eau est gouvernée par les contraintes physiques créées par l'orientation parallèles et les propriétés structurales des axones, dont leur gaine de myéline, leur paroi et

la membrane les entourant (Concha, 2014). L'IRM de diffusion permet donc via ces propriétés la reconstruction approximative des faisceaux de fibres du cerveau (Mori et van Zijl, 2004). Des algorithmes de tractographie par IRM de diffusion permettent la reconstruction des trajectoires présumées des faisceaux de la matière blanche en assemblant les directions de diffusion de voxels adjacents (Mori et van Zijl, 2004).

Il est possible de dériver de ces algorithmes différentes valeurs du tenseur, donnant une indication de leur directionnalité sous-jacente et, de manière très indirecte, de leur microstructure sous-jacente (Jellison *et.al.*, 2004). D'abord, les mesures de diffusivité soit la diffusivité axiale (AD), radiale (RD) et moyenne (MD). Il y a 3 vecteurs propres orthogonaux (perpendiculaires) associés à 3 valeurs propres (Figure 3), formant un ellipsoïde représentant la probabilité de diffusion.

Figure 3

Ellipsoides et tenseurs de diffusion pour la diffusion isotropique et anisotropique



Tiré de Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: A pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. American Journal of Neuroradiology 2004;25 (3):356-369.

Autorisation de reproduction obtenue de «American Society of Neuroradiology».

L'AD (λ_1) représente le vecteur longitudinal primaire et reflète le flot parallèle à l'axone et donc la directionnalité, l'organisation. La RD représente la diffusivité perpendiculaire à l'axone, et se calcule en faisant la moyenne des deux vecteurs perpendiculaires (secondaires), et se calcule donc comme suit :

$$RD = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$$

La MD représente le taux de diffusivité moléculaire et se calcule comme étant une moyenne des 3 vecteurs :

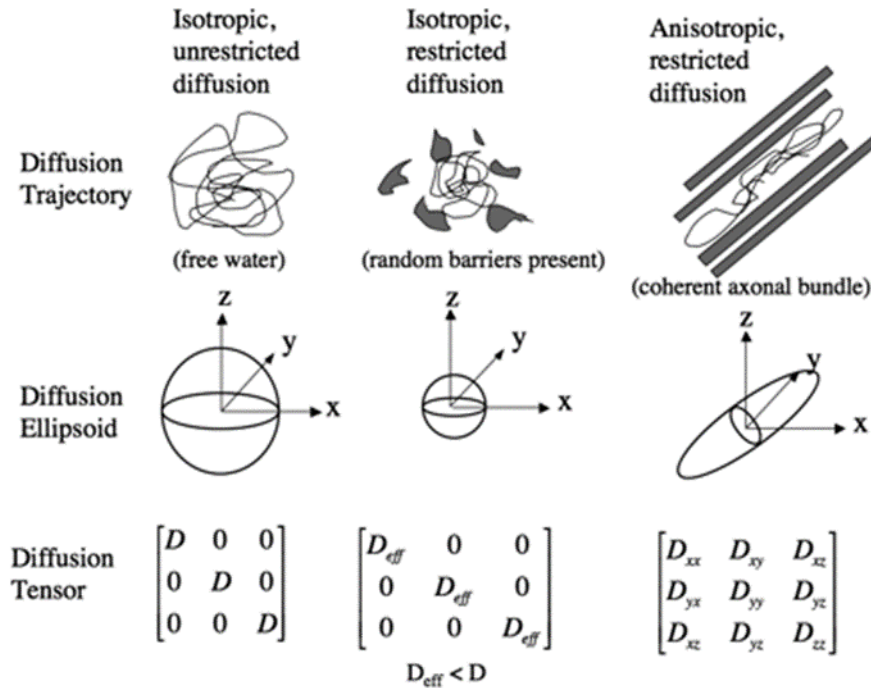
$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$$

L'anisotropie fractionnelle (FA) est une mesure de la diffusion anisotropique de l'eau qui varie entre 0 et 1. L'anisotropie est une mesure de directionnalité; la diffusion est purement

isotropique lorsqu'elle est complètement aléatoire, par exemple dans le LCR, où la FA tend vers 0. La diffusion est plus anisotrope et tend vers 1 lorsqu'elle a une grande directionnalité.

Figure 4

Représentation de la diffusion isotropique (avec et sans restriction) et anisotropique



Tiré de Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. American Journal of Neuroradiology 2008;29(4):632-641. Autorisation de reproduction obtenue de American Society of Neuroradiology.

La FA ne donne pas d'information sur l'orientation. Elle se calcule comme suit :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - D)^2 + (\lambda_2 - D)^2 + (\lambda_3 - D)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

où $D = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$.

Malheureusement, la FA tend aussi vers 0 lorsqu'il y a croisements de fibres, où plus d'une directionnalité se croisent (Jeurissen *et. al.*, 2012).

Un problème inhérent de la modélisation de la diffusion est la gestion du croisement de fibres. Ce problème est très important puisque jusqu'à 90% des voxels (pixels 3d) du cerveau contiennent des croisements de fibres (Jeurissen *et. al.*, 2012). Cette difficulté peut cependant être partiellement surmontée en utilisant High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI), qui capture plus de directions dans chaque voxel (Descoteaux, 2015). Les modèles HARDI permettent aussi aux algorithmes de tractographie de mieux reconstruire des faisceaux de matière blanche complexes et de mieux gérer l'effet de volume partiel (Girard *et. al.*, 2014).

HARDI permet donc la mesure de nouveaux paramètres tels que la FA généralisée (generalized FA, GFA) et la densité apparente de fibres (Fiber Orientation Distribution Function Apparent Fiber Density, fODF-AFD ou AFD) (Raffelt *et. al.*, 2012). La GFA est une mesure semblable à la FA mais mesurée dans beaucoup plus de directions (64 dans notre méthodologie). L'AFD est une mesure de diffusivité de volume intra-axonal relatif pris par des fibres qui sont alignées dans une direction. Elle peut être donnée à une fibre même lorsque le voxel contient des orientations multiples (Raffelt *et. al.*, 2012). Ceci permet donc de réduire substantiellement le problème en lien avec le croisement de fibres.

Tractographie et cognition dans une population âgée saine

La tractographie peut entre autres permettre d'établir s'il existe une association entre les différentes métriques décrits un peu plus haut et la cognition. Les écrits scientifiques abordant ce sujet sont de plus en plus abondants. Il existe d'ailleurs 4 façons d'analyser quantitativement les données en DTI (Nakata *et. al.*, 2010).

L'analyse par régions d'intérêts (*Region-of-interest* ou *ROI analysis*) consiste en la sélection manuelle de régions d'intérêt délimitées. Elle est considérée comme l'étalon d'or en tractographie, cependant, il s'agit d'un processus long, opérateur dépendant et peu reproductible (Nakata *et. al.*, 2010).

L'analyse *voxel-based analysis* (VBA) est une méthode automatisée d'analyse de tout le cerveau par un logiciel (Statistical Parametric Mapping-SPM, FMRIB Software Library-FSL, Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping-LDDMM). Il s'agit d'une comparaison statistique voxel-par-voxel en normalisant les images AD, RD, MD et FA de chaque sujet à un atlas. Celle-ci assume que chaque voxel représente la même localisation anatomique chez chaque sujet, ce qui engendre certaines limites, soit la possibilité d'un mauvais alignement et d'un manque de précision (Nakata *et. al.*, 2010).

La *Tract-based Spatial Statistics* (TBSS) est une méthode automatisée de FSL utilisant une méthode de recalage basée sur le faisceau (tract-based) plutôt que sur le cerveau entier (brain-based), tentant par le fait même de résoudre le problème de prise en registre et de lissage du VBA (Nakata *et. al.*, 2010). Ceci est effectué par une prise en registre non-linéaire suivi de projection sur une représentation de faisceau, le squelette FA (*mean FA skeleton*) obtenue par la distortion (*warping*) de toutes les images individuelles du groupe pour obtenir un cerveau cible avec déformation minimale (Nakata *et. al.*, 2010). Une des limites de cette méthode est la difficulté d'appliquer une prise en registre non-linéaire à une étude comportant plusieurs participants (Nakata *et. al.*, 2010).

La *Tract specific analysis* (TSA) consiste en une extraction de paramètres de diffusion le long des fibres reconstruites (Nakata *et. al.*, 2010). Cela ressemble à une analyse de ROI, mais la ROI est en fait le faisceau obtenu automatiquement par des algorithmes de tractographie (contrairement à une sommation de valeurs pour l'analyse par ROI). Cette méthode semble donner une mesure plus précise de la diffusivité dans les faisceaux (moins de contamination de structures adjacentes) et être moins opérateur-dépendant que l'analyse par ROI mais le demeure tout-de-même beaucoup car les ROI de départ (seed ROI) et cible sont manuellement dessinées (Nakata *et. al.*, 2010). Cette méthode est aussi seulement utile pour des faisceaux connus et anatomiquement identifiés.

Une recension des écrits incluant les termes liés à la tractographie ainsi qu'à la cognition a donné comme résultats une majorité d'études effectuées avec la méthode TBSS, malgré les limites mentionnées ci-haut. La méthodologie de la plupart de ces études employait dans

l'ample majorité la méthode TBSS, parfois suivie d'analyses de ROI pour certaines régions spécifiques ou significatives en vue d'en augmenter la précision. La majorité utilisent le logiciel FSL (FMRIB Software Library) ainsi qu'une IRM 3 Tesla. Globalement, les études ne précisaient que rarement les faisceaux étudiés, et semblaient tester en bloc et ne nommer que les faisceaux avec résultats statistiquement significatifs. Pour déterminer les ROI, des atlas probabilistes étaient utilisés. La plupart des études étaient effectuées dans une population avec troubles neurocognitifs mineurs (Zhuang *et. al.*, 2010 ; Wang *et. al.*, 2012 ; Liu *et. al.*, 2013 ; Amlie *et. al.*, 2012) ou majeurs (Stricker *et. al.*, 2009 ; Liu *et. al.*, 2011 ; Acosta-Cabronero *et. al.*, 2012 ; Van Bruggen *et. al.*, 2012 ; Bosch *et. al.*, 2012 ; Lee *et. al.*, 2015). Celles-ci démontraient des changements plus étendus, avec de multiples paramètres et retrouvés entre autres dans le corps calleux, le cingulum, le SLF, l'ILF, le fornix, les radiations thalamiques, la matière blanche parahippocampale (Stricker *et. al.*, 2009 ; Liu *et. al.*, 2011 ; Acosta-Cabronero *et. al.*, 2012 ; Van Bruggen *et. al.*, 2012 ; Bosch *et. al.*, 2012 ; Lee *et. al.*, 2015). Des corrélations modestes étaient aussi trouvées avec les tests cognitifs (Stricker *et. al.*, 2009 ; Liu *et. al.*, 2011 ; Acosta-Cabronero *et. al.*, 2012 ; Van Bruggen *et. al.*, 2012 ; Bosch *et. al.*, 2012 ; Lee *et. al.*, 2015). D'autres études, effectuées chez des patients selon la méthodologie TSA (Chang *et. al.*, 2015), dont une méta-analyse (Nakata *et. al.*, 2010), donnaient aussi une diminution de la FA et une augmentation des paramètres de diffusivité, notamment dans certains faisceaux ciblés soit la MD et la FA dans le cingulum (ventral et dorsal), le faisceau unciné, l'IFOF, le corps calleux et les faisceaux corticospinaux. Globalement, les écrits scientifiques en tractographie et maladie d'Alzheimer demeurait très inconstante. Les paramètres de diffusions étaient mesurés en combinaisons différentes, et comprenaient surtout la FA et la MD. Les échantillons étaient variables en taille, en origine ethnique, en composition génétique et en degré de sévérité de la maladie. Définitivement, une diminution de FA et une augmentation des paramètres de diffusivité en lien avec le trouble neurocognitif mineur et la maladie d'Alzheimer étaient relativement constants, possiblement selon un continuum et donc plus importante en troubles neurocognitif majeurs que mineurs. Le TBSS était de loin la méthode la plus appliquée. L'analyse de tous les faisceaux disponibles était souvent effectuée, avec des problèmes de recalage et des risques importants d'erreurs de type 1, jamais mentionnés en discussion (Nakata *et. al.*, 2010). De

plus rares études ont été effectuées en TSA, plus limitées dans les faisceaux analysés de par la méthodologie utilisée. Des conclusions précises sont donc impossibles sur les meilleurs faisceaux ou les meilleurs paramètres de diffusion dans les troubles neurocognitifs.

Une seule étude a été effectuée chez 73 adultes vieillissants sains, soit la population visée par l'étude actuelle (Behrman-Lay *et. al.*, 2015). Des mesures des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information en utilisant les tests suivants a été faite : *ma*, *Color-Word Interference Test*, *Letter-Number Sequencing* et *Symbol Coding*. Les auteurs utilisaient FSL avec la méthode TBSS pour estimer la longueur des faisceaux frontaux, temporaux, pariétaux et occipitaux (qui étaient sélectionnés pour ce lobe s'ils passaient dans un volume de sélection spatial et mesuraient un minimum de 10 mm). Dans cette étude, la longueur des faisceaux pariétal et occipital expliquaient une portion significative de la variance des fonctions exécutives, et celle des faisceaux frontaux, temporaux et occipitaux expliquaient une portion significative de la variance de vitesse de traitement de l'information. L'augmentation de l'âge était aussi associée avec la longueur des faisceaux de fibres. Cependant, cette étude ne tenait pas compte des paramètres de diffusivité, contrairement à la plupart des études de tractographie en cognition.

Plusieurs études ont ciblé des participants cognitivement sains mais avec allèle APOE $\epsilon 4$, leur conférant ainsi un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer (Honea *et. al.*, 2009; Smith *et. al.*, 2010; Nyberg *et. al.*, 2014; Dell' Acqua *et. al.*, 2015; Zhang *et. al.*, 2015). Celles-ci comparaient des patients APOE $\epsilon 4$ positifs avec les négatifs, dans différents groupes d'âge, avec ou sans historique familiale, selon différentes méthodologie (Tableau 1).

Tableau 1
Études comparant des paramètres de tractographie selon le statut APOE

Étude	Échantillon	Paramètres étudiés	Résultats
<i>Honea et. al., 2009</i>	53 sujets de plus de 60 ans non-déments	FA seulement	FA diminuée dans le gyrus parahippocampal gauche chez APOEε4 positifs
<i>Smith et. al., 2010</i>	42 femmes cognitivement normales avec histoire familiale de TNC majeur et au moins 1 allèle APOEε4 comparées à 23 femmes sans ces 2 facteurs de risque (40 à 90 ans)	FA seulement	Diminution de FA IFOF et faisceau temporal inférieur (surtout postérieurement) bilatéraux, splenium du corps calleux, gyrus para-hippocampal gauche, cingulum chez femmes à risque surtout plus jeunes (au TMT-A)
<i>Nyberg et. al., 2014</i>	Patients 55 à 95 ans non-déments (n=273), APOEε4 positifs n=69 (66 ε3/ε4, 3 ε4/ε4) ou négatifs (204)	FA-MD	Analyses n'ont montré aucun effet significatif du ApoE pour cerveau entier ou pour sous-regions du CC (genu, corps, splenium)
<i>Dell' Acqua et. al., 2015</i>	575 adolescents de 14 ans avec statut APOE	FA-MD-AD-RD (cartes whole brain)	Aucune différence selon le statut APOE pour les tests cognitifs ou les résultats de tractographie
<i>Zhang et. al., 2015</i>	75 personnes âgées chinoises non-démentes avec (n=35) et sans (n=40) APOEε4	FA-MD	Aucune différence entre les mesures neuropsychologiques dans les 2 groupes APOEε4 positifs montrent diminution de FA et augmentation de MD dans genu et corps du corps calleux, corona radiata antérieure et postérieure bilatérale. Corrélation d'anomalies de stria fornix terminalis et du genu du corps calleux avec cognition

Légende :

APOEε4 : Apolipoprotéine E allèle E4; FA : Anisotropie fractionnelle; MD : Diffusivité médiale; AD : Diffusivité axiale; RD : diffusivité radiale; IFOF : Faisceau fronto-occipital inférieur; TMT : Trail-Making-test; TNC : trouble neurocognitif majeur.

En résumé, il s'agit d'études effectuées sur de grosses cohortes. Peu de différences ont été démontrées selon le statut APOE4 sur les tests cognitifs dans une population âgée saine. Les études du cerveau entier se sont avérées négatives, mais celles des différents faisceaux montraient une FA basse et une MD élevée dans plusieurs faisceaux, dont le gyrus parahippocampal, l'IFOF, le faisceau temporal inférieur, le corps calleux, la corona radiata et le cingulum. Les méthodologies et faisceaux étudiés étaient relativement variables.

HARDI et cognition

L'association entre HARDI et cognition dans les écrits scientifiques est peu fréquente. Une étude (Jahanshad *et. al.*, 2015) a été publiée, ayant pour objectif d'identifier un patron de connections cérébrales associée avec le déclin cognitif, en utilisant un modèle de régression standard incluant les résultats de tests cognitifs et le plus de prédicteurs possibles. Un second objectif était d'utiliser le *Seemingly Unrelated Regression* (Zellner, 1962), adapté de l'économétrie pour identifier les schémas de diminution de connectivité en lien avec le déclin cognitif, l'hypothèse de travail étant que la deuxième technique détectera des associations que la première ne détectera pas. Cette étude a été effectuée chez 200 adultes de l'étude ADNI remplissant les contrôles de qualité DTI (normaux, troubles neurocognitifs légers, maladie d'Alzheimer). Une analyse HARDI a été appliquée sur des données incluant seulement 41 directions d'acquisition. Aussi, seulement environ 10 000 fibres étaient utilisables par sujet. Une mesure de la proportion de fibres connectant chacune de 34 régions du cerveau entre elles (matrice de connectivité) a été effectuée. Les résultats ainsi obtenus démontraient que 88 régions de la matrice de connectivité étaient significativement associées au résultat du MMSE. Les zones les plus impliquées se situaient surtout dans les régions frontales et temporo-pariétales, en particulier à gauche. La connection la plus forte était dans le cortex pariétal inférieur. Le modèle *Seemingly Unrelated Regression* semblait augmenter la puissance pour détecter des associations significatives.

Dans cette étude, certaines problématiques pouvaient être notées dans la méthodologie : un petit nombre de fibres, la validité d'utiliser HARDI dans seulement 41 directions d'acquisition, une population très hétérogène en un seul groupe. Aussi, l'étude était centrée sur l'utilisation du modèle *Seemingly Unrelated Regression*, et ne s'intéressait pas à un faisceau de fibres en particulier mais sur les connexions entre différentes zones du cerveau.

Aucune autre étude n'a été retrouvée associant la cognition et HARDI.

Tractographie et faisceaux cholinergiques

Les faisceaux cholinergiques ont rarement été caractérisés à l'aide de la tractographie, et la plupart des études ayant tenté de le faire utilisaient des données incomplètes. Par exemple, la capsule externe a été utilisée comme région d'intérêt globale, sans utiliser d'autres exclusions ou caractérisations anatomiques (Sun et al., 2014). Cependant, cette méthode présente des lacunes, puisque plusieurs autres faisceaux de fibres passent par la capsule externe (par exemple le faisceau unciné, le faisceau longitudinal supérieur, le faisceau fronto-occipital inférieur ou IFOF), et les fibres de tous ces faisceaux étaient donc incluses sans discernement.

D'autres études n'isolaient que le faisceau cholinergique médial et donc laissaient de côté la partie latérale passant par la capsule externe (Hong et Jang, 2010; Hong *et. al.*, 2012). La première de ces études avait pour objectif d'identifier les faisceaux cholinergiques ayant pour origine le noyau basalis de Meynert et passant par le cingulum à l'aide de la tractographie chez 22 volontaires sains. Le faisceau a ainsi été identifié et caractérisé : il n'y avait cependant aucune différence entre les paramètres du faisceau et l'âge des participants. La seconde avait pour but d'investiguer les lésions aux faisceaux cholinergiques médiaux à l'aide de la tractographie chez des patients avec lésions axonales traumatiques, en comparant 14 patients avec lésions axonales traumatiques et 14 contrôles sains appariés pour l'âge et le sexe. La FA et le volume du faisceau étaient diminuées chez le groupe avec lésions axonales traumatiques. Les fonctions cognitives des participants n'ont pas été étudiées; cependant, ces études démontraient la faisabilité d'isoler et d'étudier les faisceaux cholinergiques en tractographie.

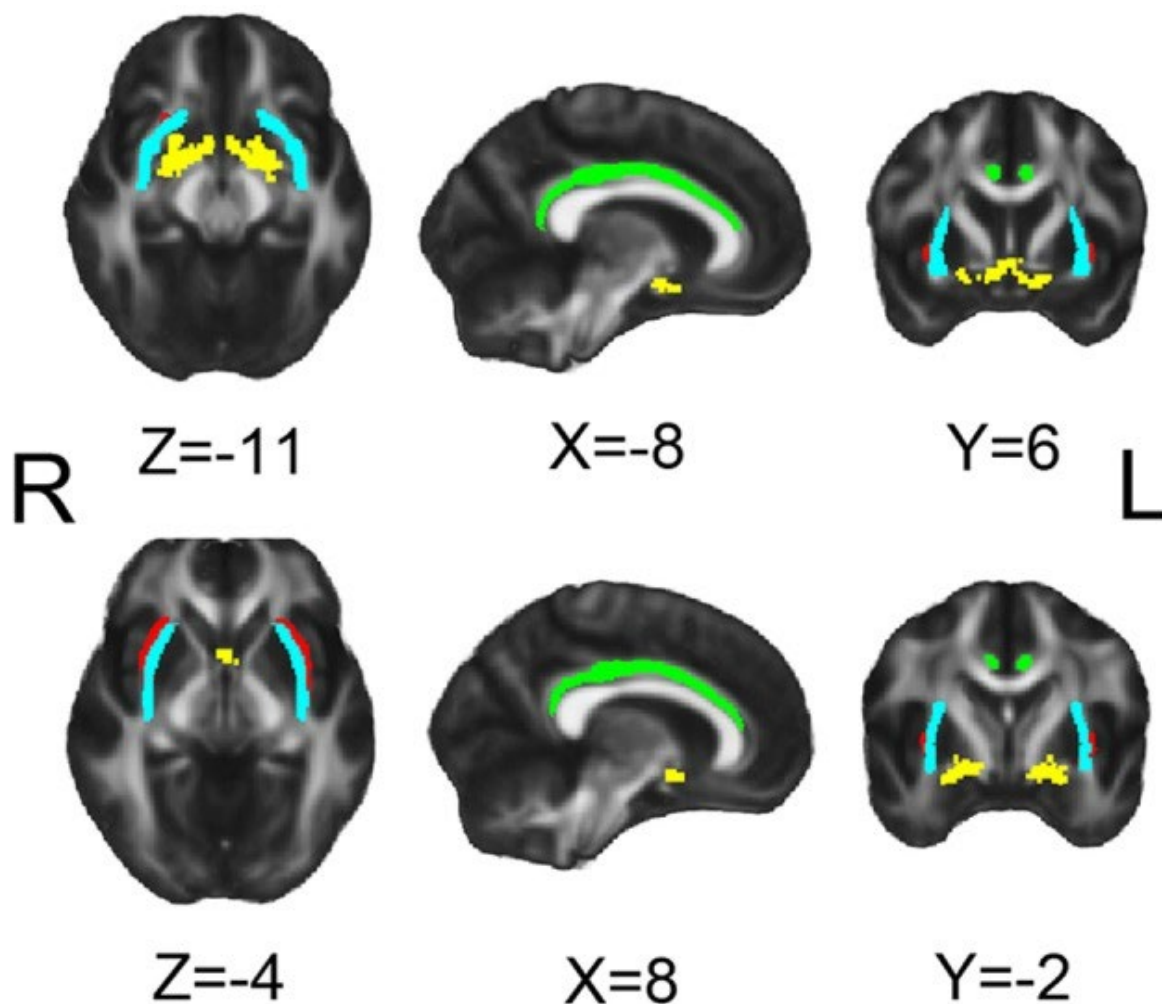
Tractographie, faisceaux cholinergiques et cognition

Une étude précédente a isolé à la fois la partie médiale et latérale des faisceaux cholinergiques dans un groupe de 25 sujets avec troubles neurocognitifs vasculaires mineurs (Liu *et. al.*, 2017), les comparant à un groupe de 24 personnes âgées en santé.

Cette étude utilisait une approche à 2 ROI, soit le noyau basal de Meynert et le cingulum ou la capsule externe (Figure 5), pour les faisceaux médiaux et latéraux respectivement.

Figure 5

Régions d'intérêt (ROI) utilisés pour la tractographie des faisceaux cholinergiques médiaux et latéraux



Le noyau basal de Meynert est représenté en jaune; le cingulum est représenté en vert; la capsule externe est représentée en bleu pâle.

Tiré de Liu Q, Zhu Z, Teipel SJ, Yang J, Xing Y, Tang Y, Jia J (2017) White matter damage in the cholinergic system contributes to cognitive impairment in subcortical vascular cognitive impairment, no dementia. *Front Aging Neurosci* 9(47): 1-9.
 Autorisation de reproduction obtenue de «Frontiers in Aging Neuroscience».

L'étude a rapporté une FA plus basse dans les faisceaux cholinergiques dans le groupe avec trouble neurocognitifs vasculaires en plus d'associations légères à modérées avec la performance aux tests cognitifs (généraux, langage, vitesse de traitement d'information et fonctions exécutives).

Aucune étude n'utilisant à la fois HARDI et étudiant aussi les faisceaux cholinergiques n'a été retrouvée, entre autres en cognition.

OBJECTIFS DE RECHERCHE

Objectif 1 : Utiliser la tractographie HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging) afin de caractériser les faisceaux de matière blanche contenant les fibres cholinergiques latérales de la capsule externe et aussi le faisceau longitudinal supérieur dans la corona radiata sus-jacente chez un échantillon d'adultes âgés cognitivement sains.

Objectif 2 : Évaluer l'association des paramètres de diffusion et HARDI obtenus avec les résultats de tests neuropsychologique étudiant les processus d'analyse visuelle, la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information, l'empan mnésique visuospatial, les fonctions exécutives, l'inhibition et la flexibilité cognitive chez un échantillon d'adultes âgés cognitivement sains.

MÉTHODOLOGIE

Dispositif de recherche

Il s'agit d'une étude transversale effectuée à l'aide d'un échantillon de convenance déjà assemblé préalablement.

Participants

Population cible

La population cible de cette étude était les personnes âgées saines de 65 ans à 85 ans sans TNC majeurs.

Population étudiée

La population étudiée de cette étude était composée de 34 participants âgés sains entre 65 ans et 85 ans sans TNC de la région de Sherbrooke.

Procédure d'échantillonnage et de recrutement

Les participants de cette étude ont été recrutés par échantillonnage de convenance. Celui-ci a eu lieu selon plusieurs stratégies, soit via les médecins collaborateurs au projet, une banque de noms de personnes au Centre de recherche sur le vieillissement (CDRV) ayant préalablement consenti à être sollicitées pour des projets de recherche, les centres de loisirs, Sercovie (Centre d'activité des 50 ans et plus), les bulletins du réseau FADOQ (Fédération de l'âge d'Or du Québec), des kiosques de centre d'achats, des publicités dans les journaux et des conférences grand public.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient d'être âgé entre 65 et 85 ans et de disposer des données IRM et d'évaluation neuropsychologique.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- être fumeur ou avoir une consommation excessive d'alcool (>10 verres/semaines);
- avoir une incapacité à rester allongé sans bouger pendant 30-90 min sous l'appareil TEP/TDM et IRM;
- avoir la présence d'un objet métallique médical ou autre dans le corps;
- avoir une formule sanguine, fonction hépatique ou fonction rénale anormales;
- avoir une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une ostéoporose, ou une dysfonction thyroïdienne sauf si le participant est stabilisé sous traitement depuis au moins 6 mois et qu'il n'y a pas eu de changement récent dans la médication;
- avoir un diabète ou une résistance à l'insuline;
- être épileptique, avoir subi un trauma cérébral avec perte de conscience, une hémorragie sous-arachnoïdienne ou un accident vasculaire cérébral;
- avoir une histoire psychiatrique connue : schizophrénie et autres troubles psychotiques, troubles de l'humeur (troubles bipolaires, dysthymie, cyclothymie, induits par une substance, épisode dépressif majeur datant de moins de 5 ans), troubles anxieux (trouble panique, trouble obsessionnel-compulsif, trouble d'anxiété généralisé), troubles mentaux dus à une affection médicale générale;
- avoir toute prise de médication affectant le système nerveux central (anti-douleur, anti-dépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, anxiolytiques, antiparkinsoniens, narcotiques et autres) au moment de l'étude ;
- avoir des signes de déclin cognitif au Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein *et. al.*, 1975) ; score < 26/30.

Taille d'échantillon

La taille d'échantillon a été établie selon les patients répondant à nos critères dans la cohorte déjà disponible, soit $n=34$.

Procédure

Collecte de données

La collecte de données était effectuée en 4 visites, soient :

- Visite 1 : Visite de sélection et de suivi au CDRV .

D'une durée de 1h30, cette visite visait l'obtention du consentement, l'évaluation des critères d'admissibilité, le questionnaire d'anamnèse (données sociodémographiques, condition de santé et habitudes de vie), l'évaluation clinique (poids, taille), les signes vitaux, le MMSE et le MoCA (Montreal Cognitive Assessment; Nasreddine *et. al.*, 2005), un test de composition corporelle par ostéodensitométrie et les analyses de laboratoire.

- Visite 2 : Études TEP/TDM au CIMS (Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke) d'une durée de 4h.
- Visite 3 : Imagerie par résonance magnétique au CIMS d'une durée de 45 minutes.
- Visite 4 : Évaluation cognitive au CDRV d'une durée de 2h.

Acquisition des données d'imagerie

Les images d'IRM ont été acquises à l'aide d'un appareil 1.5-Tesla Siemens (Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Allemagne©). Pour chaque participant, des images IRM tridimensionnelles T1 ont été acquises. Les paramètres pour les séquences d'écho de gradient étaient les suivants : repetition time/echo time - 16.00/4.68 ms, 20° flip angle, 1 mm³ isotropic reconstructed voxel size, 256 x 240 x 192 mm³ field of view, matrix size of 256 x 256 x 164, number of averages of 1, acquisition time 9.14 minutes. Un ensemble de 20 images FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) axiales ont été acquises, avec ces paramètres : repetition time/echo time - 8500/91 ms, 2400 ms inversion time, echo train

length of 17, matrix size of 256 x 192, for a 230 x 172.5 mm² field of view, slice thickness of 6 mm, spacing between slices of 1.2 mm, number of acquisitions of 1, acquisition time 3.09 minutes.

Les images FLAIR ont été utilisées pour l'évaluation des LMB via des échelles visuelles semi-quantitatives : 1- les LMB générales (en utilisant l'échelle *Age-Related White Matter Changes* – ARWMC ; Wahlund *et. al.*, 2001) et 2- les LMB des faisceaux cholinergiques présumés (en utilisant l'échelle *Cholinergic Pathways Hyperintensities* - CHIPS ; Bocti *et. al.*, 2005).

Soixante-quatre images DWI ont été acquises le long de 64 directions uniformément distribuées en utilisant les paramètres suivants : b-value 1000 s/mm² and a single b = 0 s/mm² image, single-shot echo-planar imaging (EPI) sequence (128x128 matrix, 2 mm isotropic resolution, TR/TE 11000/98 ms and GRAPPA factor 2).

Traitement de données DWI et tractographie

Les images de diffusion ont été débruitées en utilisant une technique de débruitage de type *non-local means* (Coupé *et. al.*, 2008). Les courants et mouvements eddy ont été corrigés en utilisant le *FSL eddy command* (Andersson et Sotiropoulos, 2016). Les images de diffusion corrigées ont ensuite été suréchantillonnées à une résolution de 1 mm³. Le *Brain Extraction Tool* (BET; Smith, 2002) de FSL a été utilisé sur l'image b=0 pour l'extraction du masque cérébral (brain mask) pour restreindre le traitement de données supplémentaires nécessaire aux zones pertinentes du cerveau.

Les tenseurs de diffusion et leurs mesures dérivées (FA, AD, MD, RD) ont été calculées en utilisant le Diffusion Imaging in PYthon (DIPY) software library (Garyfallidis *et. al.*, 2014). Le modèle fiber ODF a été calculé en utilisant la Spherical Constrained Deconvolution (Tournier *et. al.*, 2007; Descoteaux *et al.*, 2009) avec ordre d'harmoniques sphériques maximal de 8, tel qu'implémenté avec DIPY (Garyfallidis *et. al.*, 2014). La GFA et l'AFD ont aussi été aussi calculées à l'aide de DIPY. BET a aussi été exécuté sur

les images T1 pour extraire un masque du cerveau. L'image T1 a été enregistrée au DWI suréchantillonné (upsampled DWI) à l'aide des Advanced Normalization Tools affine and non-linear registration (Avants et al., 2011). Des cartes de tissus probabilistes ont été extraites de l'image T1 avec l'aide du FMRIB's Automated Segmentation Tool (Zhang *et. al.*, 2001) et ont ensuite été utilisées pour le *seeding* et les masques de contraintes (*constraint masks*) pour l'algorithme de tractographie Particle Filter Tractography (PFT; Girard *et. al.*, 2014). La tractographie a été effectuée à l'aide de la version probabiliste de l'algorithme de tractographie PFT, en utilisant 10 *seeds* par voxel de la matière blanche et de l'interface matière grise/matière blanche (gray matter/white matter interface, GMWMI). Les autres paramètres de tractographie étaient comme suivent : minimum/maximum length: 10 / 200mm, no propagation of 0,2 mm, minimum radius of curvature of 0.575877mm, amplitude threshold of fODF of 0,1.

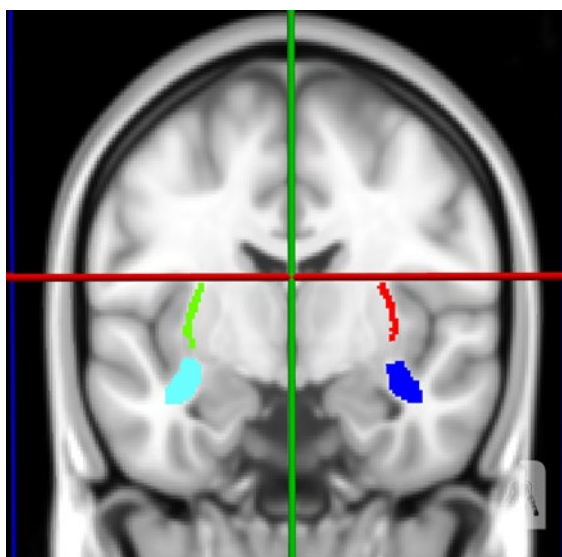
Ceci a généré des documents de faisceaux de fibres (*streamlines*) de l'ordre de 5 000 000 de faisceaux de fibres par sujet. Les faisceaux de fibres ont été compressés avec le Fiber Compression algorithm (Presseau *et. al.*, 2015), en utilisant un seuil d'erreur de 0.2 mm.

Isolation des faisceaux cholinergiques

Pour isoler les faisceaux cholinergiques présumés dans la matière blanche, des ROI, dans ce cas précis les capsules externes et la matière blanche péri-insulaire, ont été manuellement segmentées en utilisant le logiciel MI-Brain (Rheault *et. al.*, 2016; Rheault *et. al.*, 2017), sur une image T1 moyenne (MNI 152 Cornell model; Figure 6).

Figure 6

Segmentation manuelle des capsules externes et de la matière blanche péri-insulaire à l'aide du logiciel MI-Brain



Légende :

ROI verte : capsule externe droite

ROI rouge : capsule externe gauche

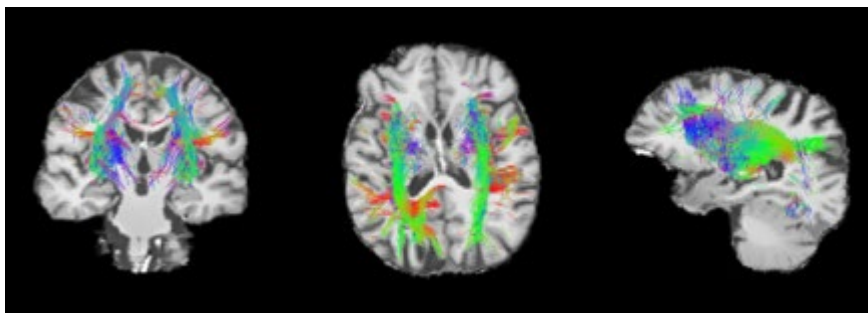
ROI Turquoise : matière blanche péri-insulaire droite

ROI bleue : matière blanche péri-insulaire gauche

La mise en registre (*registration*) a été accomplie sur l'image T1 segmentée en utilisant FLIRT *linear registration* (Jenkinson et Smith, 2001; Jenkinson *et. al.*, 2002), suivie de l'enregistrement non-linéaire ANTS (Avants *et. al.*, 2009). Finalement, les 2 zones ainsi segmentées ont été incluses dans l'atlas Freesurfer (Reuter *et. al.*, 2012). Les fibres passant présumément dans la capsule externe ont été filtrées à l'aide du *White Matter Query Language* (Wassermann *et. al.*, 2013) et les fibres passant dans des zones non-pertinentes étaient exclues (voir Annexe 1). Les faisceaux cholinergiques latéraux présumés résultants sont présentés chez un sujet dans la Figure 7, et de manière composite en Figure 8. Une technique similaire a été appliquée pour isoler l'IFOF; cependant les faisceaux ainsi obtenus étaient très peu fiables (nombre de fibres trop faible).

Figure 7

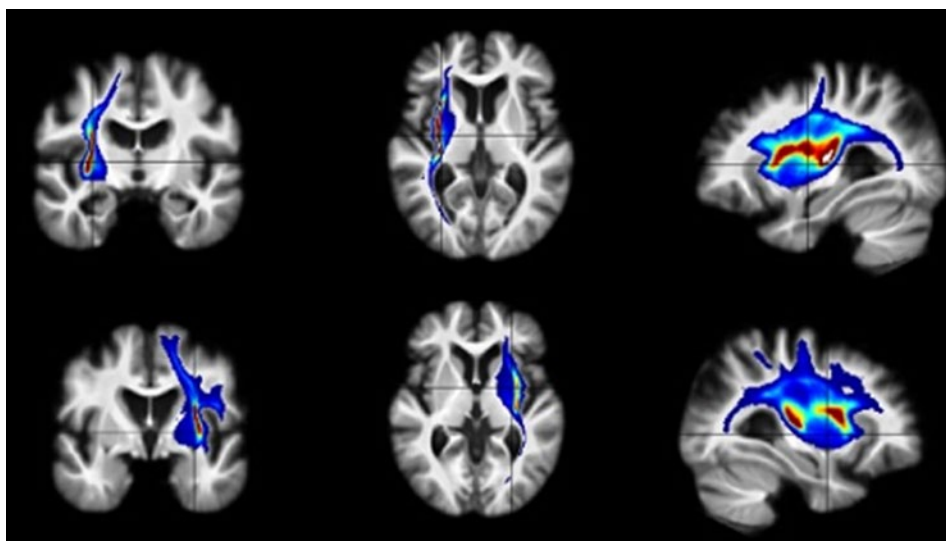
Faisceaux cholinergiques latéraux tractographiés chez un sujet



Légende : LCT bilatéraux (gauche : coronal, milieu : axial, droite : sagittal)

Figure 8

Faisceaux cholinergiques latéraux tractographiés composites



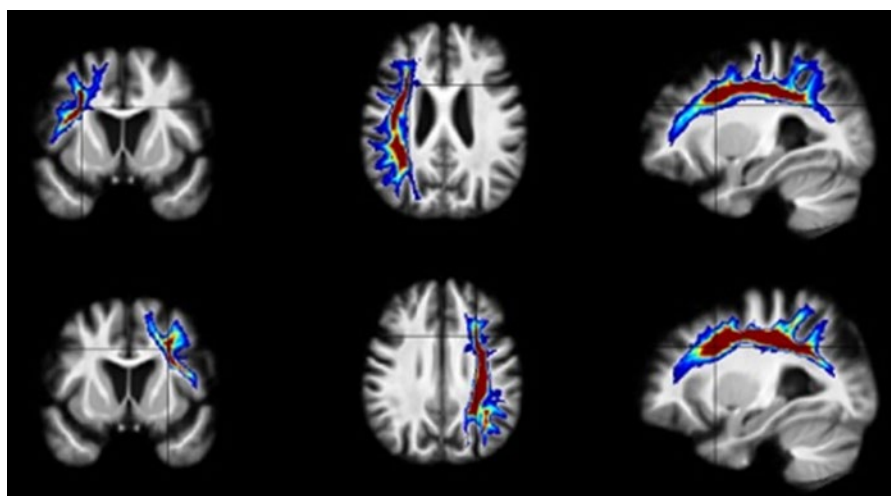
Légende : Première ligne : LCT droit (gauche : coronal, milieu : axial, droite : sagittal)

Deuxième ligne : LCT gauche (gauche : coronal, milieu : axial, droite : sagittal)

Le SLF, un autre faisceau de la matière blanche sus-jacent à la ROI de la capsule externe et jouant un rôle probable au niveau des fonctions cognitives, a aussi été extrait à l'aide de l'atlas Freesurfer et du *White Matter Query Language* (Figure 9).

Figure 9

Faisceaux longitudinaux supérieurs tractographiés



Légende : Première ligne : SLF droit (Gauche : coronal, milieu : axial, droite : sagittal)

Deuxième ligne : SLF gauche (Gauche : coronal, milieu : axial, droite : sagittal)

Un gabarit spécifique à notre population a été créé à l'aide du ANTs Multivariate Template Construction (Avants *et. al.*, 2009) en raison des changements majeurs cérébraux structurels apparaissant avec l'âge. Les images T1 et les cartes FA provenant des acquisitions pré-supplémentation (n=23) ont été utilisées comme entrée (input). Le gabarit T1 moyen résultant peut être observé en arrière-plan des moyennes de groupes pour les LCT et SLF droits et gauches dans l'espace gabarit (Figures 6 et 7). Afin de les produire, chaque dossier de fibres (SLF droit, SLF gauche, LCT droit et LCT gauche) de chaque sujet a été déformée (*warped*) non-linéairement au nouvel espace gabarit puis moyenné pour le groupe.

Évaluation neuropsychologique

Tous les participants ont subi une batterie neuropsychologique détaillée incluant le MMSE (Folstein *et. al.*, 1975) et le MoCA (Nasreddine *et. al.*, 2005) comme mesures générales de la cognition. Les processus d'analyse visuelle et la mémoire de travail ont été évalués à l'aide du *Trail-Making-test-B* (TMT-B; Partington et Leiter, 1949). La vitesse de traitement de l'information a été évaluée avec le *Coding and Symbol Search* tiré du WAIS-

IV (Weschler, 2008), et l'empan mnésique visuospatial à l'aide du WMS-III (Weschler, 1997). Les fonctions exécutives, l'inhibition et la flexibilité cognitive ont été mesurées par le Stroop - D-KEFS *Color-Word Interference Test* (Delis et al., 2001).

Variables indépendantes, dépendantes et instruments de mesure

Les variables indépendantes et dépendantes ainsi que leurs instruments de mesure sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2

Variables indépendantes et leurs instruments de mesure

Variable	Type	Instrument de mesure
Âge	Continue	Questionnaire
Éducation	Continue	Questionnaire
Volume de matière blanche	Continue	Logiciel FreeSurfer
Lésions de la matière blanche générales	Continue	Échelle ARWMC Validité Accord interobservateur 0,67 (Wahlund <i>et. al.</i> , 2001)
Lésions de la matière blanche des voies cholinergiques	Continue	Échelle CHIPS Accord interobservateur 0,97 Accord intraobservateur 0,94 Corrélations analyses volumétriques régions d'intérêt faisceaux cholinergiques 0,87 (Bocsi <i>et. al.</i> , 2005)
Directionnalité faisceaux cholinergiques tractographie	Continue	Valeurs du tenseur (FA, AD, RD, MD)
Directionnalité faisceaux cholinergiques HARDI	Continue	Métriques HARDI (GFA, AFD)
Directionnalité SLF tractographie	Continue	Valeurs du tenseur (FA, AD, RD, MD)
Directionnalité SLF HARDI	Continue	Métriques HARDI (GFA, AFD)

Tableau 3
Variables dépendantes et leurs instruments de mesure

Variable	Type	Instrument de mesure
Cognition générale	Continue	MMSE Sensibilité 0,79 Spécificité 0,85 Par rapport au diagnostic de TNC majeur du DSM-IV (Nasreddine <i>et. al.</i> , 2005)
Cognition générale	Continue	MoCA Sensibilité 1,00 Spécificité 0,87 Par rapport au diagnostic clinique de MA (Hancock et Larner, 2011)
Vitesse de traitement de l'information	Continue	WAIS-IV Coding ROC Aire sous la courbe 0,79 Par rapport au diagnostic clinique de MA pour la vitesse de traitement de l'information (Adishesa et Halim, 2015)
Mémoire de travail visuospatiale	Continue	WMS-III Visuospatial memory span Différence significative entre normal et TNC majeur déterminé par diagnostic clinique (Kessels <i>et. al.</i> , 2015)
Attention	Continue	WAIS-IV Symbol Search Correlation plus importante avec sévérité TNC que tests mémoire (Larrabee <i>et. al.</i> , 1985)
Fonctions exécutives/ Vitesse de traitement de l'information	Continue	Trail Making Test B Correlation dans multiples études (recension) avec multiples mesures de fonctions exécutives (Sanchez-Cubillo <i>et. al.</i> , 2009)
Fonctions exécutives/attention	Continue	Stroop Accord intra-observateur 0,88 Résultats très fiables pour sensibilité à l'interférence dans différents échantillons (Jensen et Rohwer, 1966)

Analyses statistiques

L'AFD, l'AD, la RD, la MD, la FA et la GFA ont été obtenues sur les LCT et les SLF par le processus décrit plus haut. Des statistiques descriptives ont été effectuées pour toutes les variables. Des corrélations entre les différentes variables indépendantes et les fonctions cognitives ont été effectuées avec une simple corrélation de Pearson une fois la normalité vérifiée. Des corrections de Bonferroni ont aussi été appliquées, cependant, puisqu'il s'agissait d'une étude exploratoire surtout, les résultats ont été présentés tels qu'obtenus sans corrections. L'alpha était de 0,05. Les analyses ont été accomplies à l'aide de SPSS Statistics 20.

Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par les comités d'éthique du Centre Hospitalier de l'Université de Sherbrooke-CHUS et du Centre de Recherche sur le vieillissement. Tous les participants ont signé un formulaire de consentement de manière libre et éclairée. La confidentialité des participants et de leurs données cliniques a été assurée tout au long de l'étude.

Certains enjeux éthiques existaient par rapport à de possibles découvertes fortuites à l'IRM ou aux tests neuropsychologiques; celles-ci ont été gérées par le groupe ayant effectué la cueillette des données.

RÉSULTATS

Données démographiques

Les caractéristiques des 34 sujets âgés en santé inclus à l'étude sont présentés au tableau 4.

Tableau 4
Caractéristiques des participants

Variable	Moyenne	Écart-type
Âge (années)	72	5
Éducation (années)	14	4
Volume de matière blanche (mm ³)	988 150	119 801
Lésions de la matière blanche générales (ARWMC, score; étendue 0-30 avec score bas représentant faible fardeau lésionnel)	3	3
Lésions de la matière blanche des voies cholinergiques (CHIPS, score; étendue 0-100 avec score bas représentant faible fardeau lésionnel)	14	13
MMSE	29.5	0.8
MOCA	27	2

Les scores au MMSE étaient quasi maximaux (30 en moyenne), et les scores au MoCA étaient aussi très élevés (27 en moyenne). Les scores aux échelles semi-quantitatives étaient relativement bas pour les LMB à la fois générales et dans les faisceaux cholinergiques, indiquant un bas niveau de pathologie microvasculaire cérébrale dans ce groupe. Les résultats de tests neuropsychologiques sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5
Résultats de tests neuropsychologiques

Test	Moyenne	Écart-Type
WAIS-IV Coding (score mis à l'échelle; score bas indique moins bonne performance)	11	2
WMS-III Visuospatial memory span (score mis à l'échelle; score bas indique moins bonne performance)	11	3
WAIS-IV Symbol Search (score mis à l'échelle; score bas indique moins bonne performance)	10	3
Trail Making Test B (secondes; temps plus élevé indique moins bonne performance)	114	48
Stroop (secondes; temps plus élevé indique moins bonne performance)	75	16

Une bonne variabilité dans les résultats était présente tel que démontré par les grands écarts-types malgré l'homogénéité relative des participants en âge, années d'éducation, statut de santé et résultat au MMSE et MoCA. Il n'y a eu aucune corrélation entre les résultats aux échelles visuelles de LMB et les paramètres de diffusion ou HARDI. Les seules corrélations significatives trouvées entre les données démographiques et les résultats aux tests cognitifs étaient avec l'âge ($R=-0,437$; $p=0,01$) et le volume de MB ($R=0,386$; $p=0,02$) pour le TMT-B; cependant, suite aux corrections de Bonferroni, aucune association statistiquement significative ne persistait.

Faisceaux cholinergiques et tests cognitifs

Les faisceaux cholinergiques latéraux ont été isolés avec succès en utilisant la tractographie probabilistique avec la technique HARDI (Figure 6). Les SLF ont aussi été isolés (Figure 7).

Les associations entre les paramètres de diffusion dans les LCT et les résultats de tests neuropsychologiques ont été évalués grâce au P de Pearson. Une association positive et significative entre la RD ($r=0.371$; $p=0.03$) et la MD ($r=0.348$; $p=0.04$) du LCT gauche et le temps de complétion du Stroop (composante inhibition/substitution) a été observée, reflétant la présence d'un lien entre une diffusivité perpendiculaire plus élevée dans ces faisceaux et une moins bonne performance aux tests des fonctions exécutives. Une corrélation similaire a été identifiée entre la RD ($r=0.407$; $p=0.02$) et la MD ($r=0.407$; $p=0.02$) du SLF droit et la performance au Stroop.

De manière surprenante, l'AFD du LCT droit ($r= -0.362$; $p=0.04$) et du SLF droit ($r= -0.372$; $p=0.03$) démontraient une corrélation négative avec le score au *Symbol Search*, reflétant une possible corrélation entre une diminution de ce paramètre et une meilleure vitesse de traitement de l'information.

Finalement, il y avait une association positive entre les AD ($r=0.432$; $p=0.01$), RD ($r=0.412$; $p=0.02$) et MD ($r=0.450$; $p=0.01$) du LCT gauche et les AD ($r=0.450$; $p=0.01$) et GFA ($r=0.357$; $p= 0.04$) du SLF droit et la partie motrice du TMT-B (vitesse motrice). Ces résultats sont démontrés au Tableau 6.

Tableau 6

Associations entre les mesures DTI et HARDI dans les faisceaux de matière blanche isolés
et les résultats aux tests neuropsychologiques

		Stroop		Symbol search		TMT-B (motor)	
		Correlation	p	Correlation	p	Correlation	p
Right LCT							
	FA	-0.134	0.45	-0.017	0.92	-0.147	0.41
	AD	0.206	0.24	0.008	0.96	0.285	0.10
	RD	0.262	0.14	-0.010	0.96	0.321	0.06
	MD	0.261	0.14	-0.003	0.99	0.333	0.06
	GFA	0.039	0.83	-0.060	0.73	-0.126	0.48
	AFD	0.256	0.14	-0.362	0.04	-0.048	0.79
Left LCT							
	FA	-0.306	0.08	0.234	0.18	-0.165	0.35
	AD	0.240	0.17	0.026	0.88	0.432	0.01
	RD	0.371	0.03	-0.154	0.38	0.412	0.02
	MD	0.348	0.04	-0.096	0.59	0.450	0.01
	GFA	-0.168	0.34	0.126	0.48	-0.121	0.50
	AFD	0.287	0.10	-0.286	0.10	-0.048	0.79
Right SLF							
	FA	-0.239	0.17	0.046	0.80	0.280	0.11
	AD	0.270	0.12	-0.007	0.97	0.450	0.01
	RD	0.407	0.02	-0.041	0.82	0.115	0.52
	MD	0.407	0.02	-0.033	0.86	0.280	0.11
	GFA	-0.139	0.43	0.008	0.97	0.357	0.04
	AFD	0.275	0.12	-0.372	0.03	-0.082	0.65
Left SLF							

	FA	-0.158	0.37	-0.107	0.55	0.138	0.44
	AD	0.231	0.19	0.028	0.88	0.334	0.05
	RD	0.299	0.09	0.060	0.74	0.160	0.37
	MD	0.301	0.08	0.053	0.77	0.242	0.17
	GFA	-0.064	0.72	-0.130	0.46	0.278	0.11
	AFD	0.198	0.26	-0.257	0.14	-0.170	0.34

*Les données en **caractère gras** étaient statistiquement significatives.

Cependant, suite aux corrections de Bonferroni, aucune association statistiquement significative ne persistait.

DISCUSSION

Les objectifs de cette étude étaient de : 1) caractériser les faisceaux de la matière blanche de la capsule externe, plus précisément les faisceaux cholinergiques latéraux (LCT), ainsi que le faisceau longitudinal supérieur (SLF), en utilisant la tractographie HARDI; 2) évaluer l'association entre les mesures de diffusion obtenues dans ces faisceaux et la performance cognitive.

Cette étude a isolé avec succès les faisceaux de la matière blanche contenant les fibres cholinergiques latérales présumées contenues dans la capsule externe, et ce à l'aide de la tractographie.

En effet, les faisceaux obtenus en utilisant la capsule externe comme ROI suivaient les faisceaux décrits pathologiquement dans les écrits scientifiques (Selden *et. al.*, 1998 ; Figure 1). Le rôle de l'acétylcholine en cognition est important, que ce soit pour la pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer ou de plusieurs cas de troubles neurocognitifs vasculaires (Hampel *et. al.*, 2018). À preuve, les médications anti-cholinergiques ont un effet négatif sur la cognition, et les inhibiteurs de la cholinestérase sont pour le moment la pierre angulaire du traitement symptomatique médicamenteux en maladie d'Alzheimer (Hampel *et. al.*, 2018).

La manière optimale de mesurer la corrélation entre les fonctions cognitives et les faisceaux de la matière blanche *in vivo* n'est toujours pas déterminée. En lien avec les faisceaux cholinergiques latéraux, des études précédentes ont démontré une perte de leur intégrité à l'autopsie (Tomimoto *et. al.*, 2005) ou se sont servies de mesures semi-quantitative utilisant des points de repère anatomiques visuels à l'IRM pour les LMB *in vivo* (Bocti *et. al.*, 2005). L'utilisation de la tractographie, et qui plus est de HARDI, pourrait permettre d'isoler les faisceaux cholinergiques présumés sans avoir recours à l'autopsie. Les mesures de diffusion résultantes pourraient aussi possiblement être plus sensibles pour détecter des changements microstructuraux de toutes sortes, contrairement à des dommages microvasculaires isolément comme avec une échelle semi-quantitative de

LMB dans les faisceaux cholinergiques, l'échelle CHIPS (Bocti *et. al.*, 2005). En effet, aucune corrélation significative n'a été mise en évidence avec les fonctions cognitives en utilisant cette échelle dans l'étude actuelle, tandis que de telles corrélations ont été retrouvées avec les paramètres de diffusion, avant les corrections de Bonferroni. En contexte d'une étude exploratoire, ces résultats demeurent indicateurs, bien que non statistiquement significatifs.

Dans le LCT gauche et le SLF droit, des corrélations ont été mises en évidence entre un temps plus élevé de complétion, et donc une moins bonne performance, et des RD et MD plus élevés, reflétant une mobilité des molécules d'eau perpendiculaire à la direction des fibres présumée. Ceci pourrait être expliqué par de multiples processus, incluant notamment une perte d'intégrité de la myéline, des axones organisées de manière moins cohérente et une augmentation de la perméabilité des membranes (Concha, 2014). Ces valeurs sont aussi sujettes à l'effet de volume partiel et au croisement de fibres.

L'AFD, une mesure de diffusivité de volume intra-axonal relative occupé par des fibres alignées dans une direction particulière, peut être donnée à une fibre même lorsqu'un voxel contient de multiples orientations, prenant ainsi en compte le problème de croisement de fibres (Raffelt *et. al.*, 2012). De manière surprenante, dans l'étude présente, une AFD plus basse était associée avec une meilleure performance au Symbol Search. Malheureusement, ces résultats n'étaient plus statistiquement significatifs une fois les corrections de Bonferroni appliquées. Cependant, il s'agit tout-de-même de trouvailles intéressantes dans le contexte d'une telle étude, à confirmer dans une étude ultérieure de plus grande envergure. Cette trouvaille contre-intuitive pourrait suggérer un besoin de travail supplémentaire pour mieux comprendre les fondements neurobiologiques des résultats d'IRM de diffusion, ou simplement une erreur de type I. Certains efforts ont déjà été effectués dans cette direction. Par exemple, une étude prospective récente faite chez des patients avec maladie d'Alzheimer avec données DTI antemortem et données pathologiques à l'autopsie incluant les stades de Braak démontrait une corrélation entre une MD élevée une FA basse si un haut fardeau d'enchevêtrements neurofibrillaires était présent dans le fornix, le cingulum, le precuneus et la matière blanche entorhinale

(Kantarci *et. al.*, 2017). La plupart des études antérieures tentant ces corrélations auparavant chez les humains incluaient des données IRM post-mortem. Aucun lien n'avait été trouvé avec la présence de plaques neuritiques (beta-amyloïde). HARDI et l'AFD étant des techniques et paramètres plus récents, aucune corrélation radiologique-pathologique ne semble avoir été faite pour le moment.

En général, les dommages à la matière blanche et les TNC majeurs sous-corticale sont plus typiquement associées à une dysfonction exécutive dans leur profil cognitif (Jokinen *et. al.*, 2006). Plusieurs corrélations entre les mesures de diffusion ou HARDI et les résultats aux tests neuropsychologiques étaient statistiquement significatives avant les corrections de Bonferroni dans cette cohorte d'adultes âgés sains. Une perte de directionnalité dans le LCT gauche et le SLF droit était associé avec une moins bonne performance aux fonctions exécutives, en vitesse de traitement de l'information et aux tests d'attention, des résultats allant dans le même sens que lors d'études précédentes démontrant des changements de diffusivité lié à l'âge dans de larges ROI de matière blanche (Head, 2004). Des changements de la matière blanche avec l'âge ont aussi été rapportés spécifiquement dans la capsule externe (Bohnen *et. al.*, 2009) et associés avec une dysfonction exécutive. Nos trouvailles sont aussi dans la lignée des résultats d'une étude plus récente (Liu *et. al.*, 2017), qui a trouvé chez des participants avec troubles neurocognitifs d'origine vasculaire qu'une FA plus basse à l'intérieur des faisceaux cholinergiques médiaux et latéraux expliquait en grande partie une baisse dans les résultats aux tests de fonctions exécutives et en moins grande partie les diminutions de performances en mémoire et en cognition globale. Mises ensemble, les données provenant de ces études suggèrent que les mesures de diffusion dans les faisceaux cholinergiques sont corrélées à la dysfonction exécutive même chez les gens âgés sans atteinte cognitive. Notre étude supporte aussi que la vitesse de traitement de l'information est en association avec une perte de directionnalité dans les LCT.

Historiquement, le SLF a principalement été associé au langage, et était réputé pour lier les aires de Broca et de Wernicke, particulièrement dans sa composante arquée. Cependant, certains remettent cette connexion en doute, et peu de cas d'aphasie de conduction étaient

en réalité associés avec une réelle lésion dans ce faisceau (Bernal et Altman, 2010). En outre, même une agénésie du SLF ne menait pas automatiquement à ce type d'aphasie (Bernal et Altman, 2010). Récemment, ce faisceau a été lié à la fluence verbale, au traitement phonologique et au traitement syntaxique complexe dans la production et la compréhension de la parole (Bernal et Altman, 2010). Ainsi, les fonctions du SLF ont été examinées et remises en question dans les dernières années. De plus, certaines parties du SLF, en particulier le SLF2, semble avoir des fonctions importantes en maintien de l'attention et dans l'interaction avec l'environnement (Schmahmann *et al.*, 2008), ce qui pourrait expliquer les corrélations retrouvées au Stroop, au *Symbol Search* et à la partie motrice du *Trail Making test B* dans cette étude (malgré qu'elles deviennent non-significatives après corrections). De tels changements ont aussi été retrouvés dans des études récentes, où les mesures de diffusivité dans les SLF droits ou gauches étaient aussi liés aux aptitudes d'attention dans des échantillons d'âges différents (Frye *et al.*, 2010; Rizio et Diaz, 2016; Lunven et Bartolomeo, 2017).

Afin de mieux compléter l'étude de la capsule externe, une tentative a été faite d'extraire les faisceaux fronto-occipitaux inférieurs. Malheureusement, les données ainsi obtenues ne semblaient pas être fiables, et avaient une couverture spatiale inconsistante, avec un très faible nombre de fibres. Ces résultats peu fiables n'ont pas été analysés.

Cette étude comporte différentes faiblesses. D'abord, il s'agit d'une étude transversale. Il s'agit d'un devis adéquat pour étudier une technique de manière exploratoire puisque peu coûteuse, et celui-ci permet aussi de générer des hypothèses et d'identifier les paramètres les plus utiles pour de futures études. Cependant, la direction des corrélations retrouvées ou les relations causales ne peuvent être établies dans le contexte de cette étude pour cette raison.

Ensuite, il s'agissait d'un échantillon de convenance. De par les moyens utilisés pour le recrutement, en plus d'une population en santé sélectionnée par les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude qui sélectionnait une population déjà en santé, il est raisonnable de penser que les participants sélectionnés n'étaient pas tout-à-fait représentatifs de la

population générale. En effet, les participants provenaient de l'Estrie, et il était peu probable que ceux-ci soient isolés socialement. Cet échantillon étant potentiellement plus homogène, cela limite la population auxquels ces résultats pourraient s'appliquer. La diminution de variabilité a peut-être aussi nuit aux capacités de mettre en évidence certaines associations.

Une autre des limites de l'étude était sa petite taille d'échantillon ($n=34$), conférant une diminution proportionnelle à la puissance qu'avait l'étude pour détecter des associations statistiquement significatives entre les paramètres à l'imagerie et les fonctions cognitives, particulièrement dans le contexte où de nombreuses analyses ont été effectuées, puisque les meilleurs paramètres en tractographie ou HARDI et cognition ne sont toujours pas clairement élucidés, ce qui augmente clairement le risque d'erreur de type II. D'ailleurs, certains résultats plus habituellement associés avec les fonctions cognitives comme l'âge et la scolarité n'étaient pas associés de manière constante aux fonctions cognitives. Il est donc très pertinent de se demander si le manque de puissance expliquait au moins une partie des résultats négatifs. Avec de tels résultats, il était aussi possible d'effectuer des analyses multivariées afin de vérifier si certains résultats en influençaient d'autres. Cette étude se voulant exploratoire, un intérêt a cependant été porté aux résultats significatifs avant les corrections de Bonferroni afin d'identifier des cibles pour de potentielles futures études.

Aussi, certaines faiblesses pouvaient être identifiées en lien avec les outils de mesure. L'IRM utilisée lors de l'imagerie des participants était à 1,5 Tesla. Les IRM présentent maintenant de plus en plus hautes précisions, avec l'arrivée d'IRM 7 Tesla s'appliquant parfois au domaine de la recherche. Celles-ci sont néanmoins beaucoup moins disponibles. Un meilleur entre deux aurait possiblement pu être obtenu avec une IRM 3 Tesla, permettant une plus grande précision entre autres pour la détection des lésions de la matière blanche, particulièrement dans un échantillon dont le fardeau vasculaire était faible, et donc une augmentation de précision aurait pu faire une différence. Le choix de l'IRM 1,5 Tesla a été fait selon la disponibilité de l'appareil au moment de l'étude, et par l'équipe ayant assemblé l'échantillon.

La segmentation manuelle des ROI comme la capsule externe et la matière blanche péri-insulaire a été effectuée manuellement par un étudiant de médecine dans le cadre d'un autre projet de recherche. Cela rend le processus très dépendant de l'opérateur, et le dessin de zones, quoique probablement très semblable pour des régions bien définies anatomiquement comme la capsule externe, ne pourrait être exactement la même d'un dessinateur à l'autre malgré une bonne connaissance de la neuroanatomie. Par contre, ce type de méthode demeure relativement précis afin de bien identifier une région lorsque le dessinateur connaît bien l'anatomie à étudier. Un examen d'accord inter-observateur aurait pu être effectué.

La matière blanche péri-insulaire est une zone neuroanatomique moins bien définie neuroanatomiquement, mais où une bonne proportion des fibres de la capsule externe appartenant à l'IFOF passent et se regroupent de manière très dense selon la description des atlas connus, et celles des faisceaux cholinergiques ne passent pas par cette région, et c'est pour cette raison que la région a été sélectionnée. Cependant, une étude précédente (Liu *et. al.*, 2017) utilisaient plutôt comme ROI d'inclusion la substance innominée. Les 2 méthodes n'ayant pas été comparées, il est difficile de dire laquelle est la meilleure afin d'isoler le LCT. Par contre, lors du développement de la méthodologie actuelle, une tentative avait été effectuée avec la substance innominée comme ROI *seed* mais celle-ci avait démontré des résultats décevants avec un nombre de fibres tout simplement trop petit pour l'analyser.

Les LCT obtenus par la méthode utilisée produisaient un grand nombre de fibres, avec comme résultat des faisceaux visuellement touffus. Ceci pourrait refléter l'inclusion de fibres en provenance d'autres faisceaux contenus dans le LCT présumé, par exemple des fibres de l'IFOF, puisque cette zone aurait pu être exclue seulement en partie en éliminant les fibres passant par la matière blanche sous l'insula. Par contre, les faisceaux cholinergiques ont des projections diffuses au niveau du cortex, et un grand nombre de fibres ne serait pas si surprenant (Mesulam et Geula, 1988; Selden *et. al.*, 1998).

De plus, les faisceaux cholinergiques médiaux n'ont pas été isolés dans le cadre de cette étude, rendant ainsi l'analyse des faisceaux cholinergiques incomplète. Il pourrait s'agir d'une manière intéressante de compléter l'information sur les faisceaux cholinergiques pour le futur, qui n'inclurait pas la capsule externe comme ROI mais plutôt la substance innominée et le cingulum. Afin d'étudier la capsule externe plus globalement, une étude future pourrait aussi extraire les faisceaux uncinés et longitudinal inférieur.

Enfin, certains biomarqueurs qui peuvent avoir un impact sur la cognition, par exemple les biomarqueurs du LCR, et le statut APOE, n'ont pas été obtenus. Le volume hippocampique n'a pas non plus été mesuré. Ceux-ci pourraient expliquer une partie des différences de performance cognitive entre les participants.

De futures applications pour cette technique pourraient être envisageables, surtout dans un cadre de recherche. En effet, celle-ci pourrait être utilisée pour comparer des groupes cliniques, par exemple des patients atteints ou non de troubles neurocognitifs, à la recherche d'une différence. Des données longitudinales pourraient aussi être obtenues, afin de voir si ces faisceaux changent avec l'évolution du temps. Éventuellement, la tractographie dans les faisceaux cholinergiques pourrait être vérifiée dans l'utilisation de potentielles thérapies, et même de thérapies existantes tels les inhibiteurs de cholinestérase. Aussi, celle-ci pourrait s'appliquer à des maladies atteignant la matière blanche qui ne sont pas dûs à des processus neurodégénératifs, par exemple la sclérose en plaques ou les lésions axonales diffuses causées par le traumatisme crânien. L'étude des faisceaux cholinergiques pourrait être complémentée par l'élaboration d'un protocole pour isoler à la fois les faisceaux cholinergiques médiaux et latéraux, tel que décrit plus haut.

CONCLUSION

La présente étude avait pour objectifs de caractériser les faisceaux de la matière blanche de la capsule externe, plus précisément les faisceaux cholinergiques latéraux, ainsi que le faisceau longitudinal supérieur, en utilisant la tractographie HARDI; et d'évaluer l'association entre les mesures de diffusion obtenues dans ces faisceaux et la performance cognitive, le tout chez une population âgée cognitivement saine.

À l'aide d'outils de neuroimagerie novateurs permettant d'isoler ces faisceaux *in vivo* tout en permettant une meilleure analyse au niveau des croisements de fibres, ces faisceaux ont été isolés, démontrant ainsi la faisabilité du projet en contexte exploratoire et pour des projets futurs possiblement de plus grande envergure.

Dans cette étude exploratoire, une perte de directionnalité dans le LCT gauche et le SLF droit était associée avec une moins bonne performance aux fonctions exécutives, en vitesse de traitement de l'information et aux tests d'attention, et ceci pourrait être exploré de manière plus approfondie dans un plus grand groupe de participant ou tout simplement un groupe différent ou plus hétérogène. Les associations entre les mesures de diffusion des faisceaux à l'étude et les résultats de cette batterie de tests neuropsychologiques se sont avérés non statistiquement significatifs après corrections, mais, dans le cadre d'une étude à visée exploratoire, ont malgré tout donné lieu à des pistes d'information sur le lien existant entre les faisceaux cholinergiques et le vieillissement cognitif.

Des applications futures sont aussi possibles, particulièrement dans d'autres projets de recherche impliquant la cognition, afin de mieux comprendre l'implication de faisceaux clés dans ces processus liés à l'âge et à la pathologie. Entre autres, cette technique pourrait être utilisée pour étudier des groupes cliniques, des pathologies neurodégénératives ou des maladies touchant la matière blanche.

HARDI, utilisé dans l'isolation des faisceaux clés en fonctions cognitives, et permettant une meilleure analyse du croisement de fibres, représente un outil novateur pour la compréhension de processus complexes tels que le vieillissement cérébral et le déclin cognitif.

LISTE DES RÉFÉRENCES

Acosta-Cabronero J, Alley S, Williams GB, Pengas G, Nestor PJ. Diffusion Tensor metrics as biomarkers in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 2012 7(11);e49072:1-14.

Adishesa MS, Halim MS (2015) Diagnostic Utility of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition (WAIS-IV) Among Elders with Alzheimer's Dementia. *Anima Indonesian Psychological Journal* 31(1): 14-21.

Alzheimer society of Canada : <http://www.alzheimer.ca/>

Amlie IK, Fjell AM, Walhovd KB, Selnes P, Stenset V, Grams R, Bjørnerud A, Due-Tønnessen P, Skinningsrud A, Gjerstad L, Reinvang I, Fladby T (2013) Mild Cognitive Impairment: cerebrospinal fluid tau biomarker pathologic levels and longitudinal changes in white matter integrity. *Radiology* 266(1): 295-303.

Andersson JLR, Sotiropoulos SN (2016) An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage* 125: 1063-78.

Avants B, Tustison N, Song G. Advanced normalization tools, ANTS 1.0, Sourceforge 2009.

Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC (2011) A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage* 54(3): 2033-44.

Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Miller B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Pearl G, Dickson D, Duara R (2002) Relative Frequencies of Alzheimer Disease, Lewy Body, Vascular and Frontotemporal Dementia, and Hippocampal Sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 16(4): 203–12.

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 66(1): 259–67.

Behl P, Bocti C, Swartz RH, Gao F, Sahlas DJ, Lancot KL, Streiner DL, Black SE (2007) Strategic subcortical hyperintensities in cholinergic pathways and executive function decline in treated Alzheimer patients. *Arch Neurol* 64: 266-72.

Behrman-Lay AM, Usher C, Conturo TE, Correia S, Laidlaw DH, Lane EM, Bolzenius J, Heaps JM, Salminen LE, Baker LM, Cabeen R, Akbudak E, Luo X, Yan P, Paul RH (2015) Fiber bundle length and cognition: a length-based tractography MRI study. *Brain Imaging and Behavior* 9: 765–75.

Bernal B, Altman N (2010) The connectivity of the superior longitudinal fasciculus: a tractography DTI study. *J Magn Reson Imaging* 28(2): 217-25.

Blumenfeld, Hal (2010) *Neuroanatomy Through Clinical Cases*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates.

Bocsi C, Swartz RH, Gao FQ, Sahlas DJ, Behl P, Black SE (2005) A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke* 36: 2126–31.

Bohnen NI, Bogan CW, Müller ML (2009) Frontal and periventricular brain white matter lesions and cortical deafferentation of cholinergic and other neuromodulatory axonal projections. *Eur J Neurol* 1(1): 33-50.

Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, Sala-Llonch R, Junqué C, Solé-Padullés C, Peña-Gómez C, Bargalló N, Molinuevo JL, Bartrés-Faz D (2012) Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiology of Aging* 33: 61–74.

Boyle PA, Yu L, Fleischman DA, Leurgans S, Yang J, Wilson RS, Schneider JA, Arvanitakis Z, Arfanakis K, Bennett DA (2016) White matter hyperintensities, incident mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age. *Ann Clin Transl Neurol* 3(10): 791–800.

Brun A, Englund E (1986) A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 9: 253-62.

Chang YL, Chen TF, Shih YC, Chiu MJ, Yan SH, Tseng WY (2015) Regional cingulum disruption, not gray matter atrophy, detects cognitive changes in amnesic mild cognitive impairment subtypes. *J Alzheimers Dis* 44(1): 125-38

Concha L (2014) A macroscopic view of microstructure: Using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter. *Neuroscience* 276: 14-28.

Coupé P, Yger P, Prima S, Hellier P, Kervrann C, Barillot C (2008) An Optimized Blockwise Nonlocal Means Denoising Filter for 3-D Magnetic Resonance Images. *IEEE Trans Med Imaging* 27(4): 425-41.

Cullen KM., Halliday GM (1998) Neurofibrillary Degeneration and Cell Loss in the Nucleus Basalis in Comparison to Cortical Alzheimer Pathology. *Neurobiology of Aging* 19: 297–306.

de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Bretele MMB (2000) Cerebral White Matter Lesions and Cognitive Function: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 47: 145-51.

Debette S, Markus HS (2010) The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 341: c3666.

Dell'Acqua F, Khana W, Gottlieb N, Giampietro V, Ginestet C, Bouls D, Newhouse S, Dobson R, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, Büchel C, Conrod P, Flor H, Frouin V, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Lemaître H, Nees F, Paus T, Pausova Z, Rietschel M, Smolka MN, Ströhle A, Gallinat J, Westman E, Schumann G, Lovestone S, Simmons A, and the IMAGEN consortium (2015) Tract Based Spatial Statistic reveals no differences in white matter microstructural organization between carriers and non-carriers of the APOE $\epsilon 4$ and $\epsilon 2$ Alleles in Young Healthy Adolescents. *Journal of Alzheimer's Disease* 47: 977-84.

Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan Executive Function System: technical manual. San Antonio : Harcourt Assessment Company 2001.

Descoteaux M, Deriche R, Knosche TR, Anwander A (2009) Deterministic and Probabilistic Tractography Based on Complex Fibre Orientation Distributions. *IEEE Trans Med Imaging* 28(2): 269-86.

Descoteaux, M (2015) High angular resolution diffusion imaging (HARDI). Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering, 1-25.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, Tonali P, Rothwell JC (2000) Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 135: 455-461.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, Marra C, Daniele A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Masullo C, Rothwell JC (2002) Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 59: 392-397.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, Ghirlanda S, Ranieri F, Gainotti G, Tonali PA (2005) Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1064-1069.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-98.

Frye RE, Hasan K, Malmberg B, Desouza L, Swank P, Smith K, Landry S (2010) Superior longitudinal fasciculus and cognitive dysfunction in adolescents born preterm and at term. *Dev Med Child Neurol* 52(8): 760-6.

Fujiki M, Hikawa T, Abe T, Ishii K, Kobayashi H (2006) Reduced short latency afferent inhibition in diffuse axonal injury patients with memory impairment. *Neurosci Lett* 405: 226–230.

Garyfallidis E, Brett M, Amirbekian B, Rokem A, van der Walt S, Descoteaux M, Nimmo-Smith I (2014) Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Front Neuroinform* 8(8).

Geula C, Nagykery N, Nicholas A, Wu CK (2008) Cholinergic neuronal and axonal abnormalities are present early in aging and in Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 67: 309–18.

Girard G, Whittingstall K, Deriche R, Descoteaux M (2014) Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. *Neuroimage* 98: 266–78.

Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, Khachaturian AS, Vergallo A, Cavedo E, Snyder PJ, Khachaturian ZS for the Cholinergic System Working Group (2018) The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* 141: 1917-33.

Hancock P, Larner A (2011) Test Your Memory test: diagnostic utility in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry* 25: 976–980

Head D (2004) Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. *Cereb Cortex* 14(4): 410-23.

Honea RA, Vidoni E, Harsha A, Burns JM (2009) Impact of APOE on the Healthy Aging Brain: A Voxel-Based MRI and DTI Study. *J Alzheimers Dis* 18(3): 553–64.

Hong JH, Jang SH (2010) Neural pathway from nucleus basalis of Meynert passing through the cingulum in the human brain. *Brain Res* 1346: 190-4.

Hong JH, Jang SH, Kim OL, Seong Ho Kim, Ahn SH, Byun WM, Hong CP, Lee DH (2012) Neuronal loss in the medial cholinergic pathway from the Nucleus Basalis of Meynert in patients with Traumatic Axonal Injury: A preliminary Diffusion Tensor Imaging study. *J Head Trauma Rehabil* 27(3): 172-6.

Hwang YT, Rocchi L, Hammond P, Hardy CJD, Warren JD, Ridha BH, Rothwell J, Rossord MN. Effect of donepezil on transcranial magnetic stimulation parameters in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)* 4: 103–107.

Iadecola, C (2013) The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 80(4): 1-46.

Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Barkhof F, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L; LADIS Study Group (2007) Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med* 167(1): 81-8.

Jahanshad N, Nir TM, Toga AW, Jack CRJ, Bernstein MA, Weiner MW, Thompson PM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015) Seemingly Unrelated Regression Empowers Detection of Network Failure in Dementia. *Neurobiology of Aging* 36: 103-12.

Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL (2004) Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: A pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *American Journal of Neuroradiology* 25(3): 356-69.

Jenkinson M, Smith SM (2001) A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 5(2): 143-56.

Jenkinson M, Bannister PR, Brady JM, Smith SM (2002) Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 17(2): 825-41.

Jensen AR, Rohwer WD (1966) The Stroop color-word test : a review. *Acta psychologica* 25: 36-93.

Jeurissen B, Leemans A, Tournier JD, Jones DK, Sijbers J (2012) Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 11: 2747-66.

Jokinen H, Kalska H, Mantyla R, Pohjasvaara T, Ylikoski R, Hietanen M, Salonen O, Kaste M, Erkinjuntti T (2006) Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 28-33.

Kantarci K, Murray ME, Schwarz CG, Reid RI, Przybelski SA, Lesnick T, Zuk SM, Raman MR, Senjem ML, Gunter JL, Boeve BF, Knopman DS, Parisi JE, Petersen RC, Jack CRJ, Dickson DW (2017) White-matter integrity on DTI and the pathologic staging of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 56: 172-9.

Kessels RPC, Overbeek A, Bouman Z (2015) Assessment of verbal and visuospatial working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Dement Neuropsychol* 9(3): 301-305.

Larrabee GJ, Lergen JW, Levin HS (1985) Sensitivity of age-decline resistant ("Hold") WAIS subtests to Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 7: 497-504.

Lee SH, Coutu JP, Wilkens P, Yendiki A, Rosas HD, Salat DH for the Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (2015) Tract-based analysis of white matter degeneration in Alzheimer's Disease. *Neuroscience* 301: 79–89.

Libon DJ, Price CC, Giovannetti T, Swenson R, Bettcher BM, Heilman KM, Pennisi A (2008) Linking MRI Hyperintensities with patterns of neuropsychological impairment: Evidence for a threshold effect. *Stroke* 39(3): 806-13.

Liu J, Yin C, Xia S, Jia L, Guo Y, Zhao Z, Li X, Han Y, Jia J (2013) White matter changes in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment detected by Diffusion Tensor Imaging. *PLoS ONE* 8(3): 1-7.

Liu Q, Zhu Z, Teipel SJ, Yang J, Xing Y, Tang Y, Jia J (2017) White matter damage in the cholinergic system contributes to cognitive impairment in subcortical vascular cognitive impairment, no dementia. *Front Aging Neurosci* 9(47): 1-9.

Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, Könönen M, Hallikainen I, Gröhn H, Kivipelto M, Hallikainen M, Vanninen R, Soininen H (2011) Diffusion tensor imaging and Tract-Based Spatial Statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 32: 1558–71.

Longstreth WT, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR (1998) Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 55(9): 1217-25.

Lunven M, Bartolomeo P (2017) Attention and spatial cognition: Neural and anatomical substrates of visual neglect. *Ann Phys Rehabil Med* 60(3): 124-9.

McGeer PL, McGeer EG, Suzuki J, Dolman CE, Nagai T (1984) Aging, Alzheimer's Disease, and the cholinergic system of the basal forebrain. *Neurology* 34: 741-5.

Mesulam MM, Geula C (1988) Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol* 275(2): 216-40.

Mori S, van Zijl PCM (2002) Fiber tracking: Principles and strategies – A technical review. *NMR Biomed* 15: 468–80.

Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG (2008) Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *American Journal of Neuroradiology* 29(4): 632-41.

Nakata Y, Aoki S, Sato N, Yasmin H, Masutani Y, Ohtomo K (2010) Tract-specific analysis for investigation of Alzheimer disease: a brief review. *Jpn J Radiol* 28(7): 494-501.

Nardone R, Marth R, Ausserer H, Bratti A, Tezzon F (2006) Reduced short latency afferent inhibition in patients with Down syndrome and Alzheimer-type dementia. *Clin Neurophysiol* 117: 2204–2210.

Nardone R, Bergmann J, Kronbichler M, Kunz A, Klein S, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, Golaszewski S (2008) Abnormal short latency afferent inhibition in early Alzheimer's disease: a transcranial magnetic demonstration. *J Neural Transm* 115: 1557–1562.

Nardone R, Golaszewski S, Ladurner G, Tezzon F, Trinkla E (2011) A review of transcranial magnetic stimulation in the in vivo functional evaluation of central cholinergic circuits in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 32(1): 18-25.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53(4): 695-9.

Nyberg L, Salami A (2014) The APOE ϵ 4 allele in relation to brain white-matter microstructure in adulthood and aging. *Scandinavian Journal of Psychology* 55: 263–67.

Partington JE, Leiter RG (1949) Partington's Pathway Test. *Psychol Serv Center Bull* 1: 9-20.

Presseau C, Jodoin PM, Houde JC, Descoteaux M (2015) A new compression format for fiber tracking datasets. *Neuroimage* 109: 73-83.

Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM (2005) Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 128(9): 2034-41.

Raffelt D, Tournier JD, Rose S, Ridgway GR, Henderson R, Crozier S, Salvado O, Connelly A (2012) Apparent Fibre Density: a novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images. *Neuroimage* 59(4): 3976-94.

Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B (2012) Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 61(4): 1402-18.

Rheault F, Houde JC, Goyette N, Morency F, Descoteaux M. MI-Brain, a software to handle tractograms and perform interactive virtual dissection. Lisbon: Proceeding of: Breaking the Barriers of Diffusion MRI (ISMRM workshop); 2016.

Rheault F, Houde JC, Descoteaux M (2017) Visualization, interaction and tractometry: dealing with millions of streamlines from diffusion MRI tractography. *Front Neuroinform* 11(42).

Rizio A, Diaz T (2016) Language, aging, and cognition: Frontal aslant tract and superior longitudinal fasciculus contribute to working memory performance in older adults. *Aging Clin Exp Res* 27: 689-93.

Sanchez-Cubillo I, Perianez JA, Adrover-Roig D, Rodriguez-Sanchez JM, Rios-Lago M, Tirapu J, Barcelo (2009) Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society* 15: 438–450.

Schmahmann JD, Pandya D. Fiber pathways of the brain. Oxford : Oxford University Press; 2006.

Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM (2008) Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci* 1142: 266-309.

Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TB, Mesulam MM (1998) Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain* 121(12): 2249-57.

Smith CD, Chebrolu H, Andersen AH, Powell DA, Lovell MA, Xiong S, Gold BT (2010) White matter diffusion alterations in normal women at risk of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 31(7): 1122–31.

Smith SM (2002) Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 17(3): 143-55.

Statistiques Canada : <http://www.statcan.gc.ca/fra/debut>

Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano-Wood L, Wierenga CE, Bangen KJ, Haaland KY, Frank LR, Salmon DP, Bondi MW (2009) Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. *NeuroImage* 45: 10–6.

Sun X, Salat D, Upchurch K, Deason R, Kowall N, Budson A. Destruction of White Matter Integrity in Patients With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *J Investig Med* 2014;62(7):927-33.

Tomimoto H, Ohtani R, Shibata M, Nakamura N (2005) Loss of cholinergic pathways in vascular dementia of the Binswanger type. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19: 282–8.

Tournier JD, Calamante F, Connelly A (2007) Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage* 35(4): 1459-72.

van Bruggen T, Stieltjes B, Thomann PA, Parzer P, Meinzer HP, Fritzsche KH (2012) Do Alzheimer-specific microstructural changes in mild cognitive impairment predict conversion? *Psychiatry Research: Neuroimaging* 203: 184–93.

Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P (2001) A new rating scale for age related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 32: 1318-22.

Wang Y, West JD, Flashman LA, Wishart HA, Santulli RB, Rabin LA, Pare N, Arfanakis K, Saykin AJ (2012) Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints. *Biochim Biophys Acta* 1822(3): 423–30.

Wassermann D, Makris N, Rath Y, Shenton M, Kikinis R, Kubicki M, Westin CF (2013) On describing human white matter anatomy: The white matter query language. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI* 16(1): 647-54.

Wechsler, D. Wechsler Memory Scale - Third Edition. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.

Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale, fourth edition (WAIS-IV). San Antonio: The Psychological Corporation; 2008.

Zellner, Arnold (1962) An efficient method of estimating seemingly unrelated regression equations and tests for aggregation bias. *Journal of the American Statistical Association* 57 (298): 348–368

Zhang Y, Brady M, Smith S (2001) Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imag* 20(1): 45-57.

Zhuang L, Wen W, Zhu W, Trollor J, Kochan N, Crawford J, Reppermund S, Brodaty H, Sachdev P (2010) White matter integrity in mild cognitive impairment: A tract-based spatial statistics study. *NeuroImage* 53: 16–25.

ANNEXES

Annexe 1 : White matter query language

LCT droit

```
FINAL_capsd_filt_18 = capsext3 not in brain_stem not in cc_full  
not in hemisphere.left not in insulad3 not in  
ctx_parsorbitalis.right not in wm_medialorbitofrontal.right not in  
wm_middletemporal.right not in ctx_supramarginal.right not in  
wm_superiortemporal.right not in wm_posteriorcingulate.right not  
in wm_postcentral.right not in wm_parsopercularis.right not in  
wm_parstriangularis.right not in ctx_rostralmiddlefrontal.right
```

LCT gauche

```
FINAL_capsg_filt_18 = capsextg3 not in brain_stem not in cc_full  
not in hemisphere.right not in insulag3 not in  
ctx_parsorbitalis.left not in wm_medialorbitofrontal.left not in  
wm_middletemporal.left not in ctx_supramarginal.left not in  
wm_superiortemporal.left not in wm_posteriorcingulate.left not in  
wm_postcentral.left not in wm_parsopercularis.left not in  
wm_parstriangularis.left not in ctx_rostralmiddlefrontal.left
```

Les SLF ont été extraits à l'aide de l'atlas FreeSurfer

```
SLF1.left |= 6010
SLF1.right |= 6020
SLF3.left |= 6030
SLF3.right |= 6040
SLF2.left |= 6070
SLF2.right |= 6080
SLF1_waypoint.left |= 5050
SLF1_Start.left |= 5051
SLF1_End.left |= 5052
SLF1_waypoint.right |= 5053
SLF1_Start.right |= 5054
SLF1_End.right |= 5055
SLF2_waypoint.left |= 5056
SLF2_Start.left |= 5057
SLF2_End.left |= 5058
SLF2_waypoint.right |= 5059
SLF2_Start.right |= 5060
SLF2_End.right |= 5061
SLF3_waypoint.left |= 5062
SLF3_Start.left |= 5063
SLF3_End.left |= 5064
SLF3_waypoint.right |= 5065
SLF3_Start.right |= 5066
SLF3_End.right |= 5067
```